



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Rezdiffra

Parere favorevole per il trattamento della steatoepatite associata a disfunzione metabolica non cirrotica

Autore: Consiglia Riccardi
Revisore: Rossana Roncato

Luglio 2025

Il 19 giugno 2025, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha espresso parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per il medicinale Rezdiffra (resmetirom) indicato, in associazione a dieta ed attività fisica, per il trattamento di pazienti adulti con steatoepatite associata a disfunzione metabolica non cirrotica (MASH), in presenza di fibrosi epatica da moderata ad avanzata (stadi di fibrosi da F2 a F3).

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Resmetirom, disponibile in compresse rivestite con film da 60 mg, 80 mg e 100 mg, è un agonista selettivo del recettore β degli ormoni tiroidei (THR β), espresso principalmente a livello epatico. Il farmaco agisce stimolando la β -ossidazione degli acidi grassi, la biogenesi mitocondriale e il metabolismo del colesterolo, contribuendo così alla riduzione della steatosi, dell'infiammazione e della fibrosi epatica [1].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La MASH, precedentemente definita steatoepatite non alcolica (NASH), rappresenta la forma progressiva della malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD), caratterizzata da infiammazione e fibrosi in un contesto di steatosi. La MASLD include condizioni che vanno dalla steatosi epatica isolata (fegato steatosico associato a disfunzione metabolica, MASL), alla steatoepatite associata a disfunzione metabolica non cirrotica (MASH), alla steatoepatite con fibrosi, fino alla cirrosi [2].

L'eziopatogenesi della MASH non è ancora del tutto nota, tuttavia, è ben documentata l'associazione con obesità, diabete di tipo 2, dislipidemia e sindrome metabolica. Clinicamente, la MASH è spesso asintomatica nelle fasi iniziali e può progredire silenziosamente fino allo stadio di cirrosi. Quando presenti, i sintomi sono aspecifici e comprendono dolore addominale (solitamente nella parte superiore destra) mialgia e astenia.

La diagnosi si basa su una combinazione di esami biochimici, tecniche di *imaging* (ecografia, elastografia, risonanza magnetica) e, in casi selezionati, biopsia epatica, che rappresenta il *gold standard* per la conferma istologica della malattia [3].

Il trattamento della MASH si fonda principalmente su interventi non farmacologici, in particolare sulla perdita di peso attraverso restrizione calorica e attività fisica. In ambito farmacologico, l'approvazione di Rezdiffra rappresenta una svolta nella gestione della MASH, essendo il primo farmaco approvato specificatamente per questa indicazione. Sono, inoltre, in fase avanzata di sviluppo altri farmaci, tra cui la semaglutide (agonista del recettore GLP-1) che ha mostrato risultati promettenti nella riduzione della steatosi e dei *marker* infiammatori epatici [4] e la tirzepatide (agonista dei recettori GIP e GLP-1) che ha evidenziato un potenziale significativo nella riduzione della fibrosi epatica, in particolare nei soggetti con comorbidità metaboliche [5].

Dati di efficacia e sicurezza nella nuova specialità medicinale

L'efficacia di Rezdiffra nella riduzione della MASH e nel miglioramento della fibrosi epatica è stata valutata nello studio di fase III MAESTRO-NASH, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto su 966 pazienti con fibrosi epatica di stadio F2-F3. Gli *endpoint* primari di efficacia erano: risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi e miglioramento della fibrosi epatica di almeno uno stadio senza peggioramento della MASH. L'analisi intermedia a 52 settimane ha evidenziato che la risoluzione della MASH è stata raggiunta dal 30% dei pazienti trattati con 100 mg e dal 26% di quelli con 80 mg di resmetirom, rispetto al 10%

nel gruppo placebo; inoltre, è stato osservato un miglioramento della fibrosi epatica di almeno uno stadio nel 29% (100 mg) e 27% (80 mg) dei pazienti, rispetto al 17% nel gruppo placebo.

Il profilo di sicurezza del resmetirom è risultato favorevole. Gli eventi avversi più frequenti sono stati diarrea, nausea e prurito, in genere di grado lieve e transitori. L'incidenza di eventi avversi gravi è risultata simile a quella nel gruppo placebo. Tuttavia, il CHMP ha concesso un'autorizzazione condizionata, richiedendo la prosecuzione dello studio principale e l'avvio di almeno un ulteriore *trial* clinico per confermare la solidità e la riproducibilità dei risultati [6].

Bibliografia

1. [EMA. Rezdiffra – Summaries of positive opinion.](#)
2. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO) (2024). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of hepatology*, 81(3), 492–542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>
3. Loomba, R., Friedman, S. L., & Shulman, G. I. (2021). Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*, 184(10), 2537–2564. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.015>
4. Sanyal, A. J., Newsome, P. N., Kliers, I., Østergaard, L. H., Long, M. T., Kjær, M. S., Cali, A. M. G., Bugianesi, E., Rinella, M. E., Roden, M., Ratziu, V., & ESSENCE Study Group (2025). Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *The New England journal of medicine*, 392(21), 2089–2099. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413258>
5. Loomba, R., Hartman, M. L., Lawitz, E. J., Vuppalanchi, R., Boursier, J., Bugianesi, E., Yoneda, M., Behling, C., Cummings, O. W., Tang, Y., Brouwers, B., Robins, D. A., Nikooie, A., Bunck, M. C., Haupt, A., Sanyal, A. J., & SYNERGY-NASH Investigators (2024). Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *The New England journal of medicine*, 391(4), 299–310. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401943>
6. Harrison, S. A., Bedossa, P., Guy, C. D., Schattenberg, J. M., Loomba, R., Taub, R., Labriola, D., Moussa, S. E., Neff, G. W., Rinella, M. E., Anstee, Q. M., Abdelmalek, M. F., Younossi, Z., Baum, S. J., Francque, S., Charlton, M. R., Newsome, P. N., Lanthier, N., Schiefke, I., Mangia, A., ... MAESTRO-NASH Investigators (2024). A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *The New England journal of medicine*, 390(6), 497–509. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309000>