

Resmetirom para esteato-hepatite associada à disfunção metabólica: Revisão Sistemática com Metanálise

Resmetirom for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: Systematic Review with Meta-Analysis

Windson Hebert Araújo Soares¹, André Soares Motta Santos²

¹ Secretaria do Estado de Saúde de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

² Escola de Negócios, University of Southern Queensland (UniSQ), Toowoomba, Queensland, Austrália

Autor correspondente:
Windson Hebert Araújo Soares,
Secretaria do Estado de Saúde de Minas Gerais, Rodovia Papa João Paulo II, 4143. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
E-mail: soareswindson@gmail.com

Recebido em: 27/08/2024

Aceito para publicação em: 07/02/2025

RESUMO

Objetivos: Avaliar as evidências sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade de resmetirom para esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (EHADM). **Métodos:** Uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados foi realizada comparando o resmetirom ao placebo ou comparador ativo para o tratamento da EHADM (PROSPERO: CRD42024557306). As buscas foram realizadas em 06/2024 nas bases de dados Medline, Embase, Lilacs, Cochrane e Centre for Reviews and Dissemination. Dois pesquisadores selecionaram independentemente os estudos, extraíram os dados e avaliaram sua qualidade metodológica. As metanálises foram conduzidas em R. O risco de viés nos ensaios clínicos randomizados foi avaliado através da escala RoB-2 da Colaboração Cochrane e o nível de evidência foi avaliado pelo método GRADE. **Resultados:** A amostra final foi composta por oito publicações. O resmetirom mostrou-se eficaz na resolução da EHADM, com um aumento de 149% em comparação ao controle. Além disso, promoveu melhorias significativas na fibrose hepática e na redução da gordura no fígado, com efeitos notáveis nos estudos de longa duração. No entanto, foi observado um aumento na incidência de diarreia e náusea entre os pacientes tratados. Os parâmetros laboratoriais, como LDL e triglicérides, também apresentaram melhora com o resmetirom. A tecnologia foi considerada custo-efetiva a um limiar de US\$100.000/QALY (RCEI entre US\$36.600/QALY e US\$74.018/QALY) em estudos ao redor do mundo. **Conclusão:** O resmetirom demonstrou uma redução significativa e sustentada na gordura do fígado e uma melhora na fibrose, demonstrando ser eficaz, seguro e potencialmente custo-efetivo para o tratamento da EHADM.

Palavras-chave: Farmacoeconomia; Resmetirom; Esteato-hepatite associada à disfunção metabólica; Obesidade; Revisão.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the evidence on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of resmetirom for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). **Methods:** A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials was conducted, comparing resmetirom to placebo or active comparators for the treatment of MASH (PROSPERO: CRD42024557306). Searches were performed in 06/2024 in the Medline, Embase, Lilacs, Cochrane, and Centre for Reviews and Dissemination databases. Two researchers independently selected studies, extracted data, and assessed their methodological quality. Meta-analyses were conducted in R. The risk of bias in randomized clinical trials was assessed using the Cochrane Collaboration's RoB-2 tool, and the level of evidence was evaluated using the GRADE approach. **Results:** The final sample was composed by eight publications. Resmetirom was shown to be effective in resolving MASH, with a 149% improvement compared to the control group. It also significantly improved liver fibrosis and reduced liver fat, with notable effects in long-term studies. However, an increased incidence of diarrhea and nausea was observed among treated patients. Laboratory parameters, such as LDL and triglycerides, also improved with resmetirom. The technology was considered cost-effective at a threshold of \$100,000/QALY (ICER ranging from \$36,600/QALY to \$74,018/QALY) in studies worldwide. **Conclusion:** Resmetirom demonstrated significant and sustained reductions in liver fat and improvements in fibrosis, proving to be effective, safe, and potentially cost-effective for the treatment of MASH.

Keywords: Pharmacoeconomics; Resmetirom; Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; Obesity; Review.

Introdução

A esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (EHADM) é considerada uma das formas mais graves de doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica (DHEADM).^{1,2} A doença se caracteriza pelo acúmulo superior a 5% de triglicérides no citoplasma dos hepatócitos e fibrogênese progressiva, podendo evoluir para fibrose, cirrose e complicações fatais, como insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular.³⁻⁷ Sua progressão está associada à inflamação e ao balonamento dos hepatócitos, sendo muitas vezes assintomática no início, mas podendo causar fadiga, desconforto abdominal e, em estágios avançados, icterícia e ascite.⁷ O diagnóstico envolve exames laboratoriais, de imagem e, em alguns casos, biópsia hepática.^{7,8} A identificação precoce e o controle da inflamação são essenciais para melhorar o prognóstico e reduzir a mortalidade.^{5,8,9}

A prevalência global de DHEADM em adultos é estimada em aproximadamente 30%. A EHADM é diagnosticada em 10% a 20% dos casos de DHEADM.^{10,11} Na América Latina, a prevalência EHADM é relativamente alta, aproximadamente 7%.¹⁰ Uma meta-análise global estimou a taxa de mortalidade geral por EHADM em aproximadamente 25,6/1.000 pessoas-ano, com um período de acompanhamento de 4 a 13 anos.¹² Observa-se que aproximadamente 20% dos pacientes com EHADM com fibrose avançada ou cirrose compensada progredem para cirrose ou desenvolvem insuficiência hepática em um período de aproximadamente 2 anos.⁸ Em 2019, a EHADM foi a segunda indicação mais comum para transplante de fígado nos EUA.¹⁴

Nos EUA, os custos com EHADM foram de US\$11,61 milhões em 2020. Com o aumento previsto de 82,6% nos casos, esse custo pode chegar a US\$19,53 milhões em 2039. Consequentemente, os custos diretos acumulados com cuidados de saúde serão de US\$1.208,47 bilhões em pacientes obesos e US\$453,88 bilhões em pacientes não-obesos.¹⁵ O custo por paciente foi estimado em US\$7.668 por ano.¹⁶ O'Hara *et al* (2020) observaram que os custos médicos diretos, custos não-médicos diretos e custos indiretos por paciente com EHADM foram de €2,763, €4,917 e €5,509, respectivamente, na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) em 2018. Uma

revisão sistemática de 14 estudos estimou que os custos médicos diretos atribuíveis à EHADM com ou sem fibrose variaram de €332 milhões na Alemanha a US\$7,35 bilhões nos EUA, com custo anual médio por paciente de €4.754 (valores de 2019).¹⁷ Shahinul *et al.*¹⁶ estimou custos diretos para EHADM com cirrose em Bangladesh de US\$1.783,83 por paciente. O valor encontrado foi US\$938,84 por paciente nos hospitais públicos e US\$3.004,29 por paciente em hospitais privados.¹⁶

O objetivo do manejo da EHADM é desacelerar a progressão da doença e possivelmente reverter os danos hepáticos.^{18,19} O cuidado-padrão para EHADM inclui mudanças no estilo de vida, como perda de peso, exercícios físicos e uma dieta equilibrada para reduzir a inflamação e regredir a fibrose.^{1,20-22} Já foi demonstrado que a perda de mais de 7% do peso é associada à resolução da EHADM e à regressão da fibrose.²³ Entretanto, a manutenção da perda de peso é uma dificuldade para a população. Em 2024, o *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovou o resmetirom como primeiro tratamento farmacológico direcionado para pacientes não-cirróticos com EHADM e fibrose hepática moderada a avançada (estágio F2 e F3).^{24,25} O resmetirom é um agonista 28 vezes mais seletivo para o receptor de hormônio tireoidiano tipo β (THR- β) do que para o receptor de hormônio tireoidiano tipo α (THR- α).^{2,26} Esta seletividade proporciona maior concentração e estabilidade do fármaco nos hepatócitos, com menor exposição sistêmica e evitando os efeitos cardíacos e ósseos relacionados ao THR- β .^{2,25,26} O medicamento deve ser usado diariamente em combinação com dieta e atividade física. De acordo com o *Institute for Clinical and Economic Review*, a projeção é que o resmetirom seja custo-efetivo se seu preço estiver entre US\$39.600 e US\$50.100 por ano.²⁷

Não há, até o momento, um medicamento padronizado para EHADM no Sistema Único de Saúde (SUS).²⁸ O resmetirom ainda não foi registrado no Brasil, mas oferece um mecanismo de ação promissor ao modular o metabolismo lipídico e reduzir o acúmulo de gordura no fígado. Nesse contexto, é importante que informações de qualidade estejam disponíveis para avaliação dos gestores de saúde em todos os seus âmbitos. Esse trabalho é uma iniciativa dos autores para auxiliar na tomada de decisão quan-

do houver a avaliação do medicamento pelas instâncias federais, estaduais e municipais.

Objetivos

O objetivo deste estudo é conduzir uma revisão sistemática de literatura sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade do resmetirom como tratamento para a esteatose hepática associada a disfunção metabólica.

Métodos

Essa revisão sistemática com metanálise foi conduzida conforme os princípios do *Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).²⁹ Seu protocolo foi registrado *a priori* na base de dados PROSPERO (CRD42024557306).

Pergunta de pesquisa

Esse trabalho se propõe a responder à pergunta: “O resmetirom é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica em adultos?”. O grupo experimental recebeu resmetirom. O grupo controle poderia receber placebo ou um controle ativo. A metanálise foi realizada com base na dosagem de resmetirom. A pergunta no formato PICO está no **Apêndice 1**.

Busca na literatura

Uma busca eletrônica foi realizada nas bases de dados do Medline (via PubMed), Lilacs (via BVS), The Cochrane Library, Embase e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) por estudos que avaliassem comparativamente a eficácia, segurança e custo-efetividade do resmetirom para EHADM. Foram utilizados vários descritores e sinônimos, como “Resmetirom”, “MGL-3196”, “randomized controlled trial”, “Cost-Benefit”, “Cost-Utility”, “economic evaluation”, “cost-effectiveness” e outros. As estratégias de busca completas estão disponíveis no **Apêndice 2**. Uma busca complementar foi realizada no clinicaltrials.gov, nas referências dos estudos incluídos, em jornais e revistas específicas da área, em resumos de congresso e no Google Scholar. As buscas

foram realizadas em junho de 2024. As referências encontradas foram importadas para o EndeNote® 20 para remoção das duplicatas. Em seguida, foram transportadas para o aplicativo online Rayyan³⁰ para a primeira fase da seleção.

Seleção dos estudos e coleta de dados

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos econômicos completos (EEC) para a avaliação dos desfechos. O ECR é o desenho de estudo padrão-ouro para avaliação da eficácia e segurança das tecnologias em saúde.^{31,32} Como este trabalho está interessado apenas em resultados comparativos para uma metanálise, não foram incluídos ensaios clínicos de braço único ou de fase 1. Nenhuma restrição de data, idioma ou local foi feita. Na fase 1, os registros foram triados por títulos e resumos. Na fase 2, os textos completos dos registros restantes serão recuperados e avaliados para inclusão. Na fase 3, os dados referentes aos desfechos de interesse foram coletados em uma planilha criada *a priori*. As fases 1, 2 e 3 foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente e as diferenças foram resolvidas por consenso.³³

Desfechos

Os desfechos primários escolhidos para essa análise foram a resolução da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica, a melhora da fibrose hepática (alteração do estágio de fibrose hepática observada em biópsias hepáticas ou outros exames de imagem não invasivos) e a redução do teor de gordura no fígado. Os desfechos secundários foram divididos em quatro grupos: (i) eficácia, (ii) segurança, (iii) qualidade de vida, e (iv) farmacoeconomia. Os desfechos de eficácia foram a melhora da fibrose sem piora das características da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica, a melhora dos sintomas da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (dor abdominal, fadiga) e as melhoras nos parâmetros laboratoriais, como lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), apolipoproteína B (ApoB), apolipoproteína C-III (APO C-III), lipoproteína A (LipoA), triglicerídeos, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama-glu-

tamiltransferase (GGT)]. Os desfechos de segurança foram os eventos adversos que levaram à suspensão do medicamento, os eventos adversos graves (EAG), dor de cabeça, perda de peso ou ganho de peso, diarreia e náusea. A melhora na qualidade de vida dos pacientes com esteato-hepatite associada à disfunção metabólica foi incluída. Por fim, foram coletados os dados de razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para os estudos econômicos.

Análise dos dados

Uma análise qualitativa foi apresentada descrevendo os resultados dos diferentes ECR e estudos econômicos. A síntese quantitativa dos ECR (metanálise direta) foi realizada utilizando o método de variância inversa. Para assegurar a precisão e a consistência dos dados coletados, os estudos em que o resmetirom foi utilizado em mais de um braço de tratamento, com doses terapêuticas diferentes, foram combinados. A combinação de dados de diversas doses para obtenção de um dado único global seguiu as orientações descritas por Higgins *et al.*³³ Para variáveis dicotômicas, os tamanhos de amostra de cada braço do resmetirom e o número de eventos foram somados para gerar uma estimativa única. Os resultados foram expressos como risco relativo (RR) e IC_{95%}. No caso de desfechos contínuos, foi aplicada a média ponderada para a estimativa do efeito central e o desvio padrão combinado para representar a dispersão dos dados. Os dados foram expressos como diferença média (MD) e intervalo de confiança de 95% (IC_{95%}). Foram apresentados os resultados do modelo de efeitos fixos (FEM) e do modelo de efeitos aleatórios (REM). O REM foi calculado pelo método de DerSimonian e Laird.³⁴ Resultados com valor de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises com $I^2 > 30\%$ foram consideradas como tendo heterogeneidade moderada, $I^2 > 50\%$ como tendo heterogeneidade substancial e $I^2 > 75\%$ como tendo alta heterogeneidade. Dados de heterogeneidade com valor $p < 0,10$ foram considerados estatisticamente significativos.³³ O viés de publicação foi apresentado por meio de gráficos de funil e testes de Egger quando pelo menos dez estudos estiverem na metanálise.^{33,35} Todas as análises foram realizadas em R.³⁶

Os estudos econômicos foram analisados conforme suas características gerais e os resultados foram reportados pela RCEI. A razão de custo-efetividade incremental foi calculada através da diferença de custos entre as opções terapêuticas avaliadas dividida pela diferença de efetividade (**Equação 1**). É uma medida de quanto se paga por uma unidade extra de desfecho, caso decida-se adotar a intervenção sendo avaliada. Quando seu valor é negativo, existe dominância na análise; i.e., uma das alternativas é mais barata e mais efetiva ao mesmo tempo.

$$RCEI = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_{2+}} \quad \#(1)$$

Quando não há dominância na análise, é necessário saber quanto se está disposto (ou é capaz) de pagar por uma unidade extra de desfecho. Nesse caso, o valor da RCEI deve ser comparado a um valor crítico, denominado limiar de custo-efetividade (λ). A maioria dos autores aceita que uma tecnologia é recomendável quando $RCEI \leq \lambda$.³⁷

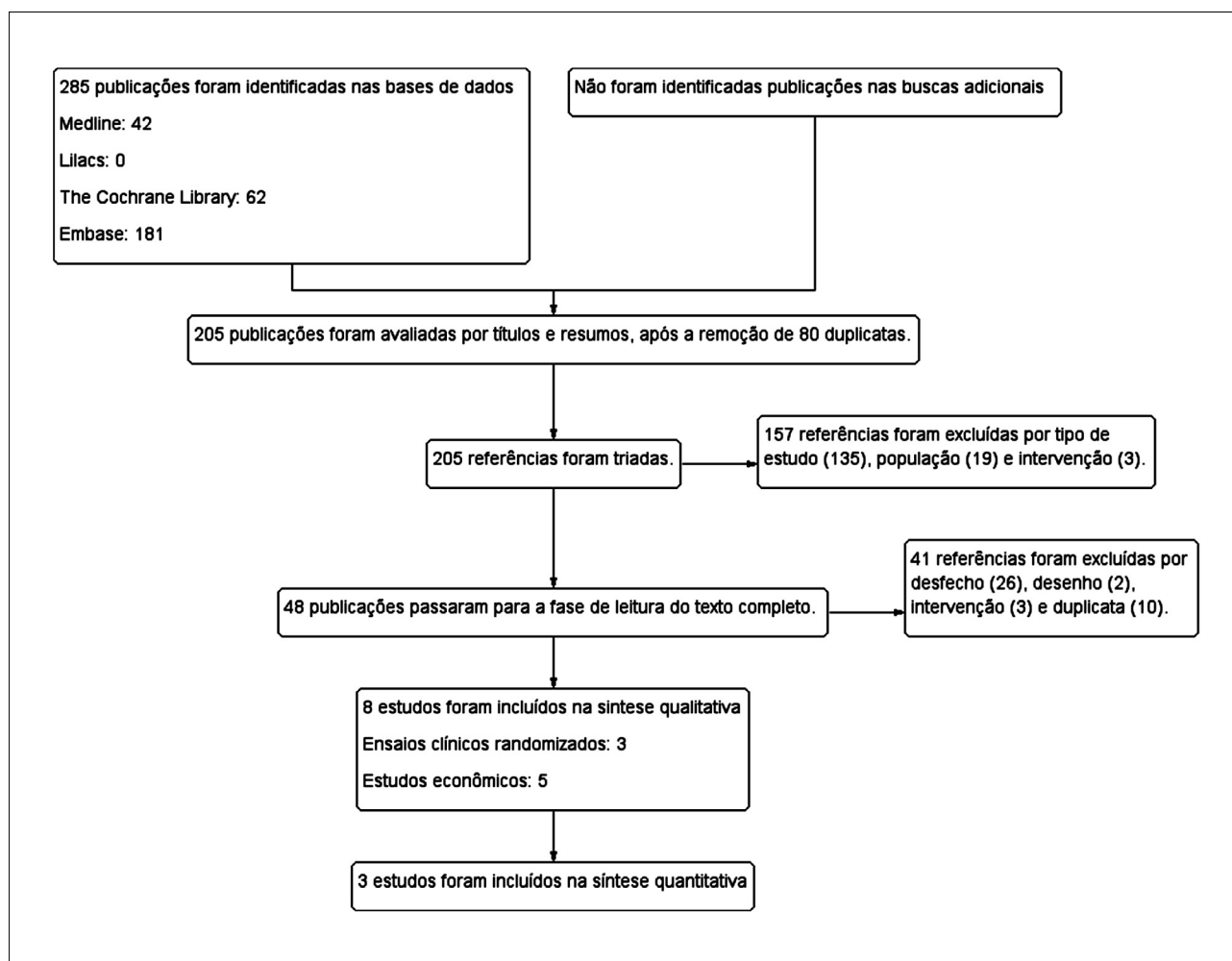
Risco de viés nos estudos incluídos e nível da evidência

Para avaliar a qualidade metodológica dos ECR, foi utilizada a escala *Risk of Bias-2* (RoB-2) da Colaboração Cochrane.³³ A avaliação RoB-2 dos estudos primários foi feita em duplicata e as divergências foram resolvidas por consenso. O sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) foi utilizado para avaliar o nível da evidência. O nível da evidência foi classificado em quatro categorias: alta, moderada, baixa e muito baixa.³⁸⁻⁴² Não existe método largamente aceito para avaliar a qualidade de estudos econômicos.⁴³

Resultados

Foram identificadas 285 publicações na busca. Na fase 1, após a remoção de 80 duplicatas, 205 registros foram triados por títulos e resumos. Após a exclusão de 157 registros, analisou-se o conteúdo integral das 48 publicações. Ao término, foram incluídas 8 publicações na revisão (**Figura 1**).

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos



Fonte: Elaborado pelos autores

Características gerais dos estudos incluídos

Três ECR foram incluídos na análise. Esses estudos foram denominados MAESTRO-NAFLD-1⁴⁴, MAESTRO-NASH⁴⁵ e MGL-3196-05.⁴⁶ Os dois primeiros tiveram duração de 52 semanas, enquanto o terceiro teve duração de 36 semanas. Todos os estudos foram multicêntricos, porém os estudos MAESTRO-NAFLD-1 e MGL-3196-05 foram conduzidos apenas em centros nos EUA. O MAESTRO-NASH foi conduzido em centros de 15 países. Isso resultou numa população total de 2.318 participantes. Todos os estudos compararam o resmetirom a placebo e utilizaram o mesmo protocolo para ambos os grupos: administração oral, uma vez ao dia. Os pacientes de ambos os braços do estudo receberam orientação nutricional e sobre exercí-

cios, conforme as recomendações atuais. A média de idade dos pacientes do estudo do MGL-3196-05 é menor do que os pacientes dos outros estudos. Com isso, os pacientes de 2019, por serem mais jovens, estão menos expostos aos fatores inflamatórios e possível atividade de fibrose do fígado. Todos os estudos eliminaram diabéticos com a doença descontrolada da amostra.

Observa-se que no estudo MAESTRO-NASH, os dados estatísticos do desfecho de biópsia e os *endpoints* não foram ajustados para multiplicidade e não podem ser usados para testes de hipóteses. Dessa forma, sem o ajuste adequado, não se pode confiar plenamente nos intervalos de confiança para tomar decisões ou conclusões estatísticas sobre a significância dos resultados. Todos os ECR foram publicados pela mesma equipe, com o mesmo autor principal, e

financiados pela companhia farmacêutica Madrigal, detentora da patente do resmetirom. Para os estudos MAESTRO-NASH e MAESTRO-NAFLD-1, houve a combinação de dados das doses de resmetirom 100mg e resmetirom 80mg para obtenção de um dado único global para realização da metanálise. Não foram avaliados os dados da continuação *open-label* com a dose de 100mg de resmetirom do estudo MAESTRO-NAFLD-1, pois este braço não inclui um grupo de comparação.

Todos os estudos econômicos foram realizados para os EUA.⁴⁷⁻⁵¹ Foram construídos modelos de Markov com 10 estados de saúde e ciclos anuais em, pelo menos, três estudos.⁴⁹⁻⁵¹ Os estudos de Ansari-pour *et al* (2023) não reportaram o número de estados de saúde ou a duração do ciclo. Apenas Javanbakht *et al.*^{49,50} reportaram a taxa de desconto (3%). Foram observadas diferenças metodológicas, como o custo do medicamento e as fontes de dados utilizadas: Fahim *et al.*⁵¹ basearam-se em estudos de fase III (MAESTRO-NASH), Javanbakht *et al.*^{49,50} utilizaram dados de fase II. Ansari-pour *et al.* (2023) baseou-se em uma revisão sistemática e metanálise em rede. Destaca-se ainda que apenas o estudo de Fahim *et al.* não foi patrocinado pela Madrigal Pharmaceuticals. Os dados faltantes nos desfechos avaliados foram solicitados aos autores das publicações. No entanto, não foi obtida resposta. As informações referentes às características dos estudos incluídos foram extraídas de cada uma das publicações (Apêndices 3 a 5).

Síntese qualitativa dos desfechos

Os três estudos de Harrison *et al.* (2019) fornecem uma visão abrangente sobre a eficácia e segurança do resmetirom no tratamento da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica. O estudo MGL-3196-05⁴⁶ é um ensaio de fase 2 que demonstrou a capacidade do resmetirom em reduzir significativamente a gordura hepática e melhorar marcadores de inflamação e fibrose em 36 semanas, comparado ao placebo, com efeitos adversos principalmente leves a moderados. O estudo MAESTRO-NAFLD-1⁴⁴ é um ensaio de fase 3 que reforça esses achados ao mostrar que o resmetirom, em doses de 80 mg e 100 mg, foi seguro e bem tolerado em pacientes com EHADM.

O estudo sugere que o resmetirom reduz significativamente a gordura hepática e melhora a rigidez hepática e perfis lipídicos ao longo de 52 semanas. Por fim, o estudo MAESTRO-NASH⁴⁵ continua a avaliar a eficácia do resmetirom, confirmando sua capacidade de resolver a EHADM e melhorar a fibrose hepática sem agravar a atividade da doença após 52 semanas de tratamento. O estudo confirma a eficácia e segurança do medicamento para EHADM em múltiplas populações.

Os estudos econômicos de Ansari-pour *et al.*^{47,48} indicam que o resmetirom é custo-efetivo para o tratamento de EHADM nos EUA. Foi encontrado um RCEI de US\$74.018 em relação ao placebo e dominância em relação ao ácido obeticólico (AO). Fahim *et al.*⁵¹, utilizando um horizonte de análise ao longo da vida e a perspectiva do sistema de saúde dos EUA, avaliaram o resmetirom com um preço provisório de US\$19.011. Os autores consideraram a intervenção dominante em relação ao tratamento padrão, com ganhos incrementais de 0,60 QALY (quality-adjusted life years) e 0,68 evLY (equal value life-years). A RCEI foi estimada entre US\$39.600 e US\$50.100 em comparação ao placebo. Javanbakht *et al.*^{49,50} reforçam essas conclusões demonstrando que o resmetirom apresentou ganhos incrementais de 1,392 QALYs e RCEI de US\$77.348/QALY. O resmetirom foi custo-efetivo com um preço diário de até US\$72,00. Custos e benefícios descontados a uma taxa de 3%, conforme recomendado pelo ICER. Todos esses estudos consideraram $\lambda = \text{US\$}100.000/\text{QALY}$.

Síntese quantitativa dos desfechos

Resolução da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica

O resmetirom foi associado a um aumento de 149% na resolução da EHADM em comparação ao grupo controle (RR=2,49, IC95%=1,77-3,51, $p < 0,01$). Foi observada heterogeneidade substancial e significativa na análise ($I^2 = 68\%$, $p = 0,08$) (Figura 2). A estimativa de efeitos aleatórios apresentou resultados mais conservadores (RR=2,08, IC95%=0,96-4,54, $p = 0,06$). Esses resultados não são significativos a 5%, mas são a 10%.

O estudo MAESTRO-NASH⁴⁵ mostrou que o resmetirom promoveu a melhora em cada componente do escore de atividade da NAFLD (RR=3,58, IC95%=2,31–5,54) e que os pacientes no grupo experimental apresentaram maior probabilidade em alcançar a resolução da EHADM e a melhora da fibrose hepática em ≥ 1 estágio em comparação ao grupo controle (RR=3,00, IC95%=1,74–5,17). O resmetirom apresentou o dobro da probabilidade de melhorar em 2+ pontos no escore de atividade da NAFLD sem piora da fibrose em comparação com o grupo de controle (RR=1,99, IC95%=1,59–2,48). A heterogeneidade no resultado foi nula ($I^2=0\%$, $p=0,58$).

Melhora da fibrose hepática

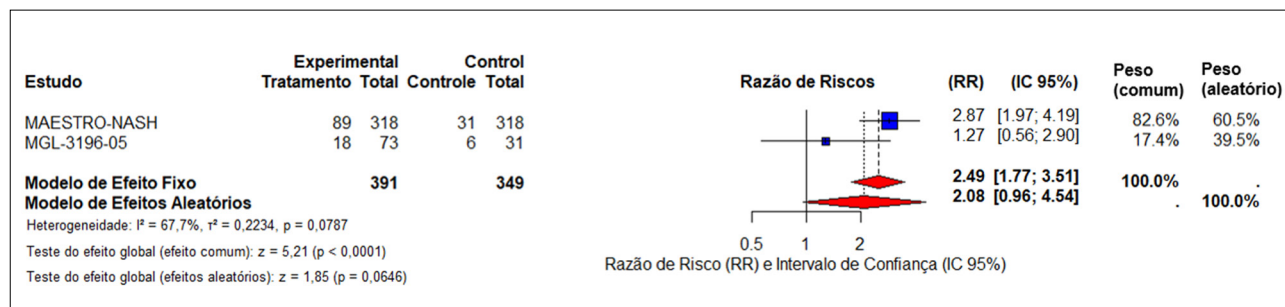
O resmetirom foi associado a um ganho de 66% na melhora da fibrose hepática em ≥ 1 estágio sem piora no escore de atividade em comparação ao grupo controle (RR=1,66, IC95%=1,23–2,24, $p<0,001$). A heterogeneidade no resultado foi nula ($I^2=0$, $p=0,35$) (Figura 3). Apenas o estudo

MAESTRO-NASH avaliou o desfecho melhora na fibrose hepática em 2+ estágios, apresentando como o resultado a melhora da fibrose em comparação com placebo (RR=3,26, IC95%=1,56–6,79) (45). Adicionalmente, um dos estudos apresentou melhoras na rigidez hepática observadas através do exame FibroScan VCTE (*Vibration Controlled Transient Elastography*) (DM=-0,17 kPa, IC95%=-0,28 a -0,06)⁴⁴.

Redução do teor de gordura no fígado

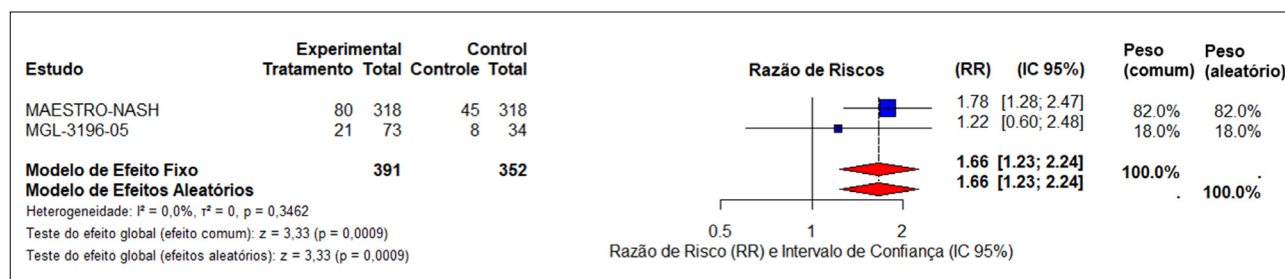
O resmetirom apresentou reduções significativas na gordura hepática em comparação com o controle, com maior efeito observado nos estudos de longa duração (MD=-21,54%, IC95%=-21,79 a -21,29; $p<0,01$). A heterogeneidade do resultado foi alta e significativa ($I^2=100\%$, $p=0$) (Figura 4). Similarmente, o estudo MAESTRO-NAFLD-1⁴⁴ demonstrou através do exame FibroScan CAP (*Controlled Attenuation Parameter*), reduções na gordura hepática com o uso do resmetirom (DM=-21,35 dB/m, IC95%=-22,07 a -20,63).

Figura 2. Metanálise da resolução da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica

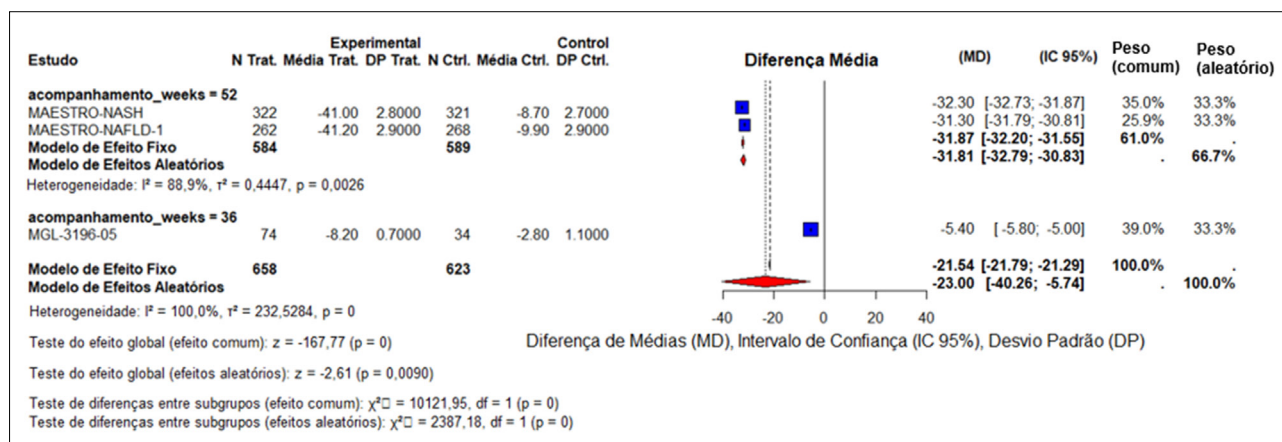


Elaborado pelos autores

Figura 3. Metanálise da melhora da fibrose hepática em um estágio sem piora no escore de atividade da NAFLD



Elaborado pelos autores

Figura 4. Metanálise redução do teor de gordura no fígado (exame MRI-PDFF).

Elaborado pelos autores

Outros desfechos

O resmetirom apresentou reduções em LDL (DM=-14,91 mg/dL, IC95%=-15,15 a -14,68), HDL (DM=1,56, IC95%=1,34 a 1,77), triglicerídeos (DM=-20,01 mg/dL, IC95%=-20,55 a -19,48), ApoB (DM de -18,43 mg/dL, IC95%=-18,62 a -18,25), Apo C-III (DM=-20,53 mg/dL, IC95%=-20,95 a -20,11), Lipo A (DM=-29,45 mg/dL, IC95%=-29,90 a -29,00), ALT (DM=-16,67 U/L, IC95%=-17,07 a -16,27), AST (DM=-9,36 U/L, IC95%=-9,70 a -9,02) e GGT (DM=-19,30 U/L, IC95%=-19,86 a -18,74). Todos os desfechos apresentaram elevada heterogeneidade (Apêndices 6 a 14). O estudo de fase 2 MGL-3196-05⁴⁶ indicou que os resultados do questionário de qualidade de vida não mostraram diferenças entre os grupos de resmetirom e placebo (dados não apresentados).

Não foi demonstrada diferença entre os grupos em termos de EAG (RR=1,04, IC95% = 0,69-1,56), dor de cabeça (RR=0,96, IC95%=0,60-1,53) ou suspensão da medicação devido à eventos adversos (RR=1,71, IC95% = 0,91-3,19). O resmetirom apresentou uma maior incidência de diarreia (RR=1,91, IC95%=1,53-2,38) e náusea (RR=1,66, IC95%=1,25-2,20) (Apêndices 15 a 20). Observa-se uma ligeira tendência de maior incidência de fadiga nos grupos experimentais (RR=1,08, IC95%=0,74-1,59), com ausência de heterogeneidade significativa ($I^2 = 0\%$, $p = 0,66$) (Apêndice 6). O estudo MAESTRO-NAFLD-1⁴⁴, a incidência de dor abdominal foi de 7,1% no grupo Resmetirom 100 mg, 4,3% no

grupo Resmetirom 80 mg e 4,4% no grupo placebo. O desfecho perda de peso ou ganho de peso não foi avaliado nos estudos.

Avaliação do risco de viés e nível de evidência

A avaliação do risco de viés com a ferramenta Rob-2 foi realizada individualmente para cada desfecho. No entanto, como os resultados foram consistentes entre os desfechos dentro de cada estudo, os resultados foram unificados por estudo (Figura 5). Em geral, a avaliação indicou algumas preocupações, incluindo múltiplas imputações que poderiam interferir nos resultados reais dos desfechos, assim como incerteza dos resultados nas análises estatísticas. A qualidade da evidência dos desfechos incluídos na metanálise, avaliada pela metodologia GRADE, foi classificada como moderada. Os desfechos estão apresentados na tabela de sumarização dos resultados dos estudos incluídos (Apêndice 21).

Discussão

A metanálise demonstrou que o resmetirom resulta na resolução da EHADM em 2,49 vezes mais casos quando comparada ao placebo. Além disso, foi associado a um aumento de 66% no risco de melhora da fibrose em um estágio e a um risco de 1,99 vezes maior de melhora da fibrose hepática em dois estágios. Entretanto, os dados apresentaram heterogeneidade substancial ($I^2 = 68\%$), possivelmente associada ao tempo de acompanhamento dos estudos.

Figura 5. Risco de viés metodológico dos estudos incluídos na metanálise

Estudos	D1	D2	D3	D4	D5	Final
MAESTRO-NAFLD-1	LROB	LROB	SC	LROB	LROB	SC
MAESTRO-NASH	LROB	LROB	SC	LROB	LROB	SC
MGL-3196-05	LROB	SC	SC	LROB	LROB	SC

D1 = Risco de viés no processo de randomização; D2 = Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3 = Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho; D4 = Risco de viés na mensuração do desfecho; D5 = Risco de viés na seleção do resultado reportado; LroB: baixo risco de viés; SC: algumas preocupações.

Elaborado pelos autores

Em relação ao perfil lipídico, o resmetirom promoveu reduções significativas nos níveis de LDL-c, HDL-c, triglicerídeos, apolipoproteína B e apolipoproteína C-III. Além disso, mostrou-se eficaz na redução dos níveis de ALT, AST e GGT, indicando um efeito benéfico sobre a inflamação hepática. Em relação aos biomarcadores associados à inflamação e fibrose, observou-se que o resmetirom demonstrou capacidade em reduzi-los.^{44,46}

Os achados do presente estudo corroboram os dados da literatura. No estudo MAESTRO-NASH⁴⁵ a taxa de resolução da EHADM com o uso de 100 mg de resmetirom foi de 29,9%, valor superior à taxa de resolução observada nos grupos placebo em outros estudos, como o de Ng *et al.*⁵², que reportou apenas 11,65% (IC_{95%}: 7,98-16,71). Da mesma forma, a melhora da fibrose em um estágio foi observada em 25,9% dos pacientes tratados com resmetirom, comparado a 18,82% (IC_{95%}: 15,65-22,47) no placebo.^{45,52} Além disso, reduções na gordura hepática foram observadas em três estudos, com médias variando entre 5,4% e 32%.⁴⁴⁻⁴⁶ Essa redução é consistente com os achados de Patel *et al.*⁵³, que demonstraram que uma redução de aproximadamente 29% no MRI-PDFF está associada a uma resposta histológica favorável na EHADM. Além disso, para posicionar adequadamente os benefícios adicionais oferecidos pelo resmetirom, é fundamental avaliar o medicamento em conjunto com o padrão de cuidado, que inclui exercícios físicos e mudanças nos hábitos alimentares, considerando que essas modificações são parte integrante do tratamento padrão para a EHADM.

Outro aspecto relevante foi a melhora na qualidade de vida dos pacientes tratados com resmetirom.

Younossi *et al.*⁵⁴ relataram melhorias significativas nos escores de dor corporal e bem-estar geral já na semana 12 do tratamento, com benefícios contínuos até a semana 36. No entanto, esses achados contradizem os resultados do estudo de fase 2 MGL-3196-05⁴⁶, que não encontrou diferenças entre os grupos resmetirom e placebo nos questionários de qualidade de vida. Em relação à segurança, a incidência de eventos adversos emergentes do tratamento foi semelhante entre os grupos resmetirom e placebo, sendo diarreia e náusea os eventos mais comuns nas primeiras 12 semanas, com duração média de 15 a 20 dias.^{45,46}

Entre as limitações deste estudo, observa-se que todos os estudos foram financiados pela Madrigal Pharmaceuticals, produtora do medicamento. O tamanho dos ensaios não permitiu análises exploratórias de subgrupos por comorbidades que poderiam reforçar a demonstração da eficácia. Os critérios de inclusão e exclusão variaram ligeiramente entre os estudos, mas todos envolvem adultos com diagnóstico de EHADM. A informação sobre a procedência dos pacientes do estudo de Harrison *et al.*⁴⁵ de outros ECR não foi disponibilizada pelo autor.^{44,46} Observa-se também a ausência de apresentação dos dados de estadiamento da fibrose dos pacientes presente no estudo de 2023.⁴⁴ A ausência de divulgação final pós-intervenção dos dados estratificados de quantos pacientes estavam em F0, F1, F2 e F3, pode representar um viés de transparência, negligenciando sobre em qual nível de fibrose houve melhores benefícios estatísticos. O estudo MAESTRO-NAFLD-1⁴⁴ foi impactado pela pandemia da COVID-19.

Conclusão

O resmetirom demonstrou efeitos na resolução da EHADM, redução da gordura hepática e melhora na fibrose hepática, sugerindo também um potencial terapêutico importante com redução de biomarcadores associados à inflamação e à fibrose. No entanto, as limitações metodológicas dos estudos indicam a necessidade de abordagens cuidadosas na interpretação dos resultados. Todos os estudos analisaram a relação custo-efetividade a partir da perspectiva do pagador de saúde dos Estados Unidos, adotando o limiar de US\$100.000/QALY, padrão amplamente utilizado no país. Como todos os resultados de RCEI ficaram abaixo desse limiar, o resmetirom foi considerado uma intervenção custo-efetiva nos EUA.

Contribuições dos autores

WHAS e ASMS: Concepção do projeto, análise, interpretação dos dados, redação do artigo e revisão final da versão a ser publicada. WHAS: Responsabilidade por todos os aspectos do texto na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses que possam afetar os resultados desse estudo.

Financiamento

A pesquisa não obteve financiamento direto.

Declaração de disponibilidade de dados

Todos os dados relevantes para o estudo estão incluídos no artigo ou disponibilizados como materiais suplementares.

Editor responsável

Lindemberg Assunção Costa.

Referências

- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–835. doi: 10.1097/HEP.000000000000323
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020;73(1):202–9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Murag S, Ahmed A, Kim D. Recent Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut and Liver*. 2021;15(2):206–16. doi: 10.5009/gnl20127
- O'Hara J, Finnegan A, Dhillon H, Ruiz-Casas L, Pedra G, Franks B, et al. Cost of non-alcoholic steatohepatitis in Europe and the USA: The GAIN study. *JHEP Reports*. 2020;2(5):100142. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100142
- Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. Mechanisms of Fibrosis Development in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1913–28. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.311
- Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82–97. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.014
- Lekakis V, Papatheodoridis GV. Natural history of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2024;122:3–10. doi: 10.1016/j.ejim.2023.11.005
- Karim G, Department of Medicine, Mount Sinai Israel, New York, NY, USA, Bansal MB, Division of Liver Diseases, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA. Resmetirom: An Orally Administered, Small-molecule, Liver-directed, β -selective THR Agonist for the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis. *European Endocrinology*. 2023;19(1):60. doi: 10.17925/EE.2023.19.1.60
- Food and Drug Administration (FDA). Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure | FDA [Internet]. [citado 31 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

10. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–47. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004
11. Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatology Research*. 2021;51(10):1013–25. doi: 10.1111/hepr.13688
12. Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, Alisi A, Byrne CD, Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;111:154170. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154170
13. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-1625.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043
14. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(3):580-589.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.064
15. Younossi ZM, Paik JM, Henry L, Yang J, Fernandes G, Stepanova M, et al. The Growing Economic and Clinical Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in the United States. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2023;13(3):454–67. doi: 10.1016/j.jceh.2022.12.005
16. Alam S, Islam Alin MdS, Begum F, Fahim SM, Tasnim Z, Alam MdM. Estimating the COST OF ILLNESS of NON-ALCOHOLIC fatty liver disease in Bangladesh. *JGH Open*. 2023;7(9):629–35. doi: 10.1002/jgh3.12960
17. Witkowski M, Moreno SI, Fernandes J, Johansen P, Augusto M, Nair S. The Economic Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review. *PharmacoEconomics*. agosto de 2022;40(8):751–76. doi: 10.1007/s40273-022-01140-y
18. Herring WL, Gould IG, Wittrup-Jensen V, Ertle J, Kuti E, Wolowacz S. Evaluation of emerging NASH therapies: the impact of treatment efficacy profiles on long-term health outcomes. *J Comp Eff Res*. 2022;11(18):1349–63. doi: [10.2217/ceer-2021-0194](https://doi.org/10.2217/ceer-2021-0194)
19. Petta S, Targher G, Romeo S, Pajvani UB, Zheng M, Aghemo A, et al. The first MASH drug therapy on the horizon: Current perspectives of resmetirom. *Liver International*. 2024;44(7):1526–36. doi: 10.1111/liv.15930
20. Chang Y, Jeong SW, Jang JY. Recent updates on pharmacologic therapy in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;30(1):129–33. doi: 10.3350/cmh.2023.0356
21. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver International*. 2017;37(S1):97–103. doi: 10.1111/liv.13302
22. Dufour JF, Anstee QM, Bugianesi E, Harrison S, Loomba R, Paradis V, et al. Current therapies and new developments in NASH. *Gut*. 2022;71(10):2123–34. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326874
23. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-378.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
24. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease | FDA [Internet]. [citado 31 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease>
25. Kokkorakis M, Boutari C, Hill MA, Kotsis V, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Resmetirom, the first approved drug for the management of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: Trials, opportunities, and challenges. *Metabolism*. 2024;154:155835. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155835

26. Moreira RO, Valerio CM, Villela-Nogueira CA, Cercato C, Gerchman F, Lottenberg AMP, et al. Brazilian evidence-based guideline for screening, diagnosis, treatment, and follow-up of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in adult individuals with overweight or obesity: A joint position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Hepatology (SBH), and Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (Abeso). *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2023;67(6):e230123. doi: 10.20945/2359-4292-2023-0123
27. Tice JA. Resmetirom and Obeticholic Acid for Non-Alcoholic Steatohepatitis.pdf [Internet]. Disponível em: https://icer.org/wp-content/uploads/2022/10/NASH-Final-Report_For-Publication_053023.pdf
28. Ministério da Saúde. Esteatose hepática — Ministério da Saúde [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esteatose-hepatica>
29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;n71. doi: 10.1136/bmj.n71
30. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4
31. Beaglehole R. *Epidemiologia Básica*. World Health Organization: Santos; 2006. (2 ed.).
32. Toma TS, da Veiga Pereira T, Vanni T. Avaliação de tecnologias de saúde e políticas informadas por evidências. São Paulo: Instituto de Saúde; 2017. 453p. (Temas em saúde coletiva).
33. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., organizadores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 1º ed. Wiley; 2019 [citado 20 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119536604>
34. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1986; 7(3):177–88. doi: 10.1016/0197-2456(86)90046-2
35. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-Analysis with R* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 20 de agosto de 2024]. (Use R!). Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-21416-0>
36. R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. 2024. Disponível em: <https://cran.r-project.org/doc/manuals/r-release/fullrefman.pdf>
37. Santos AS, Guerra-Junior AA, Godman B, Morton A, Ruas CM. Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2018;18(3):277–88. doi: 10.1080/14737167.2018.1443810
38. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes metodológicas: sistema grade: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Ms; 2014. (ECOS: Economia da Saúde para Gestão do SUS).
39. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
40. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336(7651):995–8. doi: 10.1136/bmj.39490.551019.BE
41. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049–51. doi: 10.1136/bmj.39493.646875.AE
42. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008;336(7654):1170–3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80
43. Motta-Santos A, Noronha K, Reis C, Freitas D, Carvalho L, Andrade M. Cost-Effectiveness of Technologies for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review

- of Economic Studies. *Value in Health Regional Issues*. 2024;42:100985. doi: 10.1016/j.vhri.2024.02.002
44. Harrison SA, Taub R, Neff GW, Lucas KJ, Labriola D, Moussa SE, et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2919–28. doi: 10.1038/s41591-023-02603-1
 45. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;390(6):497–509. doi: 10.1056/NEJMoa2309000
 46. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2019;394(10213):2012–24. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32517-6
 47. Ansari pour A, Fishman J, Moloney E, Javanbakht M. EE227 The Impact of Treatment-Related Changes in Lipids on the Cost-Effectiveness of Resmetirom and Obeticholic Acid for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Value in Health*. 2023;26(6):S100–1. doi: 10.1016/j.jval.2023.03.528
 48. Ansari pour A, Fishman J, Bowes K, Brown A, Nasserinejad K, Javanbakht M, et al. EE349 A Systematic Literature Review, Network Meta-Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis of Resmetirom for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Value in Health*. 2023;26(6):S123. doi: 10.1016/j.jval.2023.03.650
 49. Javanbakht M, Fishman J, Moloney E, Rydqvist P, Ansari pour A. EE313 Cost-Effectiveness Analysis of Resmetirom: An Investigational Treatment for the Management of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Value in Health*. 2022;25(7):S395. doi: 10.1016/j.jval.2022.04.558
 50. Javanbakht M, Fishman J, Moloney E, Rydqvist P, Ansari pour A. Early Cost-Effectiveness and Price Threshold Analyses of Resmetirom: An Investigational Treatment for Management of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Pharmacoeconomics Open*. 2023;7(1):93–110. doi: 10.1007/s41669-022-00370-2
 51. Fahim SM, Tice JA, Suh K, Carlson JJ, Richardson M, Chu JN, et al. Resmetirom for nonalcoholic steatohepatitis: Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council. *jmcp*. 2023;29(10). doi: 10.18553/jmcp.2023.29.10.1169
 52. Ng CH, Xiao J, Lim WH, Chin YH, Yong JN, Tan DJH, et al. Placebo effect on progression and regression in NASH: Evidence from a meta-analysis. *Hepatology*. 2022;75(6):1647–61. doi: 10.1002/hep.32315
 53. Patel J, Bettencourt R, Cui J, Salotti J, Hooker J, Bhatt A, et al. Association of noninvasive quantitative decline in liver fat content on MRI with histologic response in nonalcoholic steatohepatitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(5):692–701. doi: 10.1177/1756283X16656735
 54. Younossi ZM, Stepanova M, Taub RA, Barbone JM, Harrison SA. Hepatic Fat Reduction Due to Resmetirom in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Improvement of Quality of Life. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(6):1354–1361.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2021.07.03

Este é um artigo publicado em acesso aberto sob a licença Creative Commons do tipo BY



MATERIAIS SUPLEMENTARES

SUMÁRIO

- Apêndice 1. Pergunta de pesquisa em formato PICOS
- Apêndice 2. Estratégia de busca
- Apêndice 3. Características gerais dos ensaios clínicos randomizados incluídos
- Apêndice 4. Características gerais das avaliações econômicas incluídas
- Apêndice 5. Características e resultados dos estudos incluídos
- Apêndice 6. Lipoproteínas de baixa densidade (LDL)
- Apêndice 7. Lipoproteína de alta densidade (HDL)
- Apêndice 9. Apolipoproteína B (ApoB)
- Apêndice 10. Apolipoproteína C-III (APO C-III)
- Apêndice 11. Lipoproteína A (LipoA)
- Apêndice 12. Alanina Aminotransferase (ALT)
- Apêndice 13. Aspartato Aminotransferase (AST)
- Apêndice 14. Gama-glutamilttransferase (GGT)
- Apêndice 15. Eventos adversos graves (EAG)
- Apêndice 16. Eventos adversos que levaram à suspensão da medicação
- Apêndice 17. Eventos adversos: dor de cabeça
- Apêndice 18. Eventos adversos: Náusea
- Apêndice 19. Eventos adversos: Diarreia
- Apêndice 20. Sintomas da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica: Fadiga
- Apêndice 21. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

Apêndice 1. Pergunta de pesquisa em formato PICOS.

P – População	Pacientes adultos diagnosticados com esteato-hepatite não alcoólica
I – Intervenção	Resmetirom.
C – Comparador	Não tratamento ou tratamento com outras terapias.
O – Desfechos	Eficácia (redução na gordura hepática), segurança (incidência de efeitos adversos), e custo-efetividade (razão de efetividade incremental).
S – Tipo de Estudo	Ensaio clínico randomizado e avaliações econômicas completas (estudos de custo-efetividade, estudos de custo-utilidade, custo-benefício, minimização de custos)

Apêndice 2. Estratégia de busca.

Ensaio Clínico Randomizado Controlado (ECRC)		
Base de dados	Estratégia	N
Medline (via Pubmed)	((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) AND (((resmetirom[Supplementary Concept]) OR (resmetirom[Text Word])) OR (MGL-3196[Text Word]))	41
Embase	('resmetirom'/exp OR '2 [3, 5 dichloro 4 (1, 6 dihydro 5 isopropyl 6 oxo 3 pyridazinyloxy) phenyl] 3, 5 dioxo 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR '2 [3, 5 dichloro 4 (5 isopropyl 6 oxo 1, 6 dihydro 3 pyridazinyloxy) phenyl] 3, 5 dioxo 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR '2 [3, 5 dichloro 4 [(5 isopropyl 6 oxo 1, 6 dihydro 3 pyridazinyloxy) phenyl] 3, 5 dioxo 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR '2 [3, 5 dichloro 4 [(5 isopropyl 6 oxo 1, 6 dihydro 3 pyridazinyloxy) phenyl] 3, 5 dioxo 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR '2 [3, 5 dichloro 4 [(5 isopropyl 6 oxo 1, 6 dihydro 3 pyridazinyloxy) phenyl] 3, 5 dioxo 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR '2 [3, 5 dichloro 4 [[1, 6 dihydro 5 (1 methylethyl) 6 oxo 3 pyridazinyloxy] phenyl] 2, 3, 4, 5 tetrahydro 3, 5 dioxo 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR '2 [3, 5 dichloro 4 [[5 (1 methylethyl) 6 oxo 1, 6 dihydro 3 pyridazinyloxy] phenyl] 2, 3, 4, 5 tetrahydro 3, 5 dioxo 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR 'mgl 3196' OR 'mgl3196' OR 'resmetirom' OR 'via 3196' OR 'via3196') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'pragmatic trial'/exp OR 'practical clinical trial' OR 'pragmatic clinical trial' OR 'pragmatic clinical trials' OR 'pragmatic trial' OR 'randomised controlled pragmatic trial' OR 'randomized controlled pragmatic trial')	173
The Cochrane Library	ID Search #1 resmetirom #2 MGL-3196 #3 #1 OR #2	62
Lilacs	(mh:(resmetirom)) OR (resmetirom) OR (MGL-3196)	0
Total		276
Total após remoção de duplicata		197
Fase II		4
Incluídos		3

Avaliações econômicas		
Medline (via Pubmed)	("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR "Cost-Benefit"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "Cost-Benefit"[Title/Abstract] OR "Cost-Utility"[Title/Abstract] OR "Cost-Utility"[Title/Abstract] OR "economic evaluation*"[Title/Abstract] OR "marginal analysis"[Title/Abstract] OR ("Costs"[Title/Abstract] AND "Benefits"[Title/Abstract]) OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR "cost of illness"[MeSH Terms]) AND (((resmetirom[Supplementary Concept]) OR (resmetirom[Text Word])) OR (MGL-3196[Text Word]))	1
Embase	('resmetirom'/exp OR '2 [3, 5 dichloro 4 (1, 6 dihydro 5 isopropyl 6 oxo 3 pyridazinyloxy) phenyl] 3, 5 dioxo 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR '2 [3, 5 dichloro 4 (5 isopropyl 6 oxo 1, 6 dihydropyridazin 3 yloxy) phenyl] 3, 5 dioxo 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR '2 [3, 5 dichloro 4 [(5 isopropyl 6 oxo 1, 6 dihydro 3 pyridazinyl) oxy] phenyl] 3, 5 dioxo 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR '2 [3, 5 dichloro 4 [(5 isopropyl 6 oxo 1, 6 dihydropyridazin 3 yl) oxy] phenyl] 3, 5 dioxo 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR '2 [3, 5 dichloro 4 [(6 oxo 5 propan 2 yl 1h pyridazin 3 yl) oxy] phenyl] 3, 5 dioxo 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR '2 [3, 5 dichloro 4 [(1, 6 dihydro 5 (1 methylethyl) 6 oxo 3 pyridazinyl) oxy] phenyl] 2, 3, 4, 5 tetrahydro 3, 5 dioxo 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR '2 [3, 5 dichloro 4 [(5 (1 methylethyl) 6 oxo 1, 6 dihydropyridazin 3 yl) oxy] phenyl] 2, 3, 4, 5 tetrahydro 3, 5 dioxo 1, 2, 4 triazine 6 carbonitrile' OR 'mgl 3196' OR 'mgl3196' OR 'resmetirom' OR 'via 3196' OR 'via3196') AND ('economic analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost effectiveness ratio' OR 'cost efficiency analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost analysis' OR 'cost benefit' OR 'cost benefit analysis' OR 'cost benefit assessment' OR 'cost benefit evaluation' OR 'cost benefit ratio' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'cost minimization' OR 'cost minimization analysis' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation')	8
Lilacs	(resmetirom) OR (MGL-3196)	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	(resmetirom or MGL-3196)	0
Total		9
Total após remoção de duplicata		8
Fase II		5
Incluído		5

Apêndice 3. Características gerais dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

ECRC	Seguimento (semanas)	Locais	Intervenção	N (intervenção)	Comparador	N (comparador)	Protocolo de administração do medicamento
MAESTRO-NAFLD-1	52	80 centros nos Estados Unidos da América	Resmetirom 100 mg Resmetirom 80 mg	325 327	Placebo	320	Uma vez por dia, administração oral
MAESTRO-NASH	52	245 locais em 15 países	Resmetirom 100 mg Resmetirom 80 mg	323 322	Placebo	321	Uma vez por dia, administração oral
MGL-3196-05	36	25 centros nos Estados Unidos da América	Resmetirom	84	Placebo	41	Uma vez por dia, administração oral

Apêndice 4. Características gerais das avaliações econômicas incluídas.

Estudo	País	Moeda/Ano	Método de Modelagem	# dos estados de saúde	Perspectiva	Horizonte Temporal	Duração do ciclo	Taxa de desconto	Comparador	RCEI (unid.)	Tecnologia recomendada	Límitar informado	Patrocinador
Ansari pour et al. 2023 - 1	USA	USD (NA)	Modelo multiestadado de Markov	NA	Pagador de saúde dos EUA	Horizonte de tempo vitalício	NA	Não informado	Ácido Obeticolico, Placebo	Dominante (NA)	Resmetirom	100,000 USD/QALY	Madrigal
Ansari pour et al. 2023 - 2	USA	USD (NA)	NA	NA	Pagador de saúde dos EUA	Horizonte de tempo vitalício	NA	Não informado	Ácido Obeticolico, Placebo	Dominado 42,851.85	Resmetirom	NA	Madrigal
Fahim et al. 2023	USA	USD (NA)	Modelo multiestadado de Markov	10	Pagador de saúde dos EUA	Horizonte de tempo vitalício	Anual	Não informado	Cuidado padrão	Dominante	Resmetirom	\$100,000 USD/QALY	ICER
Javanbakht et al. 2022-1	USA	USD (NA)	Modelo multiestadado de Markov	10	Pagador de saúde dos EUA	NA	NA	Não informado	Placebo	\$77,348	Resmetirom	\$100,000 USD/QALY	Madrigal
Javanbakht et al. 2022-2	USA	USD (NA)	Modelo multiestadado de Markov	10	Pagador de saúde dos EUA	Horizonte de tempo vitalício	Anual	3%	Placebo	\$53,929	Resmetirom	\$100,000 USD/QALY	Madrigal

Apêndice 5. Características e resultados dos estudos incluídos.

Estudo	Ansari-pour et al. 2023 - 1
Características gerais	<p>Objetivo: Uma avaliação econômica foi realizada para explorar o custo-efetividade do resmetirom versus Ácido Obeticólico (OCA) e placebo do ponto de vista dos pagadores de serviços de saúde dos EUA.</p> <p>Desenho: revisão sistemática com metanálise em rede (<i>network meta-analysis - NMA</i>) e análise de custo-efetividade.</p> <p>População: Pacientes com esteato-hepatite não alcoólica.</p> <p>Intervenção: Resmetirom.</p> <p>Comparador: OCA e placebo.</p> <p>País: Estados Unidos da América (EUA).</p> <p>Tipo de modelo: Modelo de Markov.</p> <p>Moeda (ano): USD (NA).</p> <p>Horizonte temporal: Horizonte de tempo vitalício.</p> <p>Taxa de desconto: NA.</p> <p>Estados de saúde: NA.</p>
Resultados	O modelo de Markov indicou que o resmetirom tinha maior probabilidade de ser custo-efetivo versus placebo (razão de custo-efetividade incremental = US\$ 74.018) e era dominante versus OCA (menos dispendioso e mais efetivo).
Conclusão	O resmetirom seria custo-efetivo para o tratamento da esteato-hepatite não alcoólica; melhorar os desfechos clínicos e reduzir custos.
Notas	Resumos de trabalhos de conferência
Referência	Ansari-pour, A. and Fishman, J. and Bowes, K. and Brown, A. and Nasserinejad, K. and Javanbakht, M. and Ahmadizar, F. EE349 A Systematic Literature Review, Network Meta-Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis of Resmetirom for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. <i>Value in Health</i> , v. 26, i. 6, 2023. DOI: 10.1016/j.jval.2023.03.650
Estudo	Ansari-pour et al.2023 - 2
Características gerais	<p>Objetivo: Avaliar o impacto das alterações nos níveis lipídicos relacionadas ao tratamento resultantes de dois tratamentos potenciais para esteato-hepatite não alcoólica (NASH), resmetirom e ácido obeticólico (OCA), sobre custos e desfechos de saúde versus placebo a partir de uma perspectiva de pagador de saúde dos EUA ao longo de um horizonte de tempo vitalício.</p> <p>Desenho: Análise econômica baseada em simulação (Monte Carlo) e análise de cenários.</p> <p>População: Pacientes com esteato-hepatite não alcoólica.</p> <p>Intervenção: Resmetirom.</p> <p>Comparador: OCA e placebo.</p> <p>País: Estados Unidos da América (EUA).</p> <p>Tipo de modelo: NA.</p> <p>Moeda (ano): USD (NA).</p> <p>Horizonte temporal: Horizonte de tempo vitalício.</p> <p>Taxa de desconto: NA.</p> <p>Estados de saúde: NA.</p>
Resultados	Ao longo de um horizonte de horizonte de tempo vitalício, mudanças em eventos de doença cardiovascular (DCV) levaram a um ganho de qualidade ajustado de ano de vida (QALY) de 0,152 para resmetirom e uma perda de QALY de 0,135 para Ácido Obeticólico (OCA) versus placebo. Além disso, os custos por paciente de eventos de DCV foram reduzidos em US\$ 5.785 com resmetirom e aumentados em US\$ 719 com OCA.
Conclusão	Mudanças nos fatores de risco para eventos de DCV são fortes direcionadores de custo-efetividade em avaliações econômicas de tratamentos para esteato-hepatite não alcoólica. Terapias que reduzam os níveis lipídicos podem potencializar o efeito da melhora da fibrose e levar à melhora da qualidade de vida e redução de custos entre pacientes com esteato-hepatite não alcoólica.
Notas	Resumos de trabalhos de conferência
Referência	Ansari-pour, A. and Fishman, J. and Moloney, E. and Javanbakht, M. EE227 The Impact of Treatment-Related Changes in Lipids on the Cost-Effectiveness of Resmetirom and Obeticholic Acid for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. <i>Value in Health</i> , v. 26, i. 6, 2023. DOI: 10.1016/j.jval.2023.03.528

Estudo	Fahim et al. 2023
Características Gerais	<p>Objetivo: O <i>Institute for Clinical and Economic Review</i> (ICER) realizou uma revisão sistemática da literatura e análise de custo-efetividade para avaliar os resultados clínicos e econômicos de 2 dos seguintes medicamentos: Resmetirom (Madrigal Pharmaceuticals, Inc.) e Ácido Obeticólico (OCA) (Ocaliva; Interceptar Produtos Farmacêuticos).</p> <p>Desenho: Revisão sistemática, metanálise e análise de custo-efetividade.</p> <p>População: Pacientes com esteato-hepatite não alcoólica.</p> <p>Intervenção: Resmetirom.</p> <p>Comparador: OCA.</p> <p>País: Estados Unidos da América (EUA).</p> <p>Tipo de modelo: Modelo de Markov.</p> <p>Moeda (ano): USD (NA).</p> <p>Horizonte Temporal: Horizonte de tempo vitalício.</p> <p>Taxa de desconto: NA.</p> <p>Estados de saúde: estágios sem fibrose (F0) e fibrose (F1-F3), cirrose compensada (ou F4), cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular, pós-transplante hepático e óbito.</p>
Resultados	<p>Observou-se que o resmetirom economizou custos (US\$ 22.400) e foi mais eficaz (ano de vida ajustado pela qualidade incremental [QALY] e valor igual dos anos de vida ganhos [evLY] de aproximadamente 0,60 e 0,68, respectivamente) do que o tratamento padrão com base nesse preço de espaço reservado de US\$ 19.011. Para o resmetirom em comparação com o tratamento padrão isolado, o custo incremental por QALY ganho resultou no resmetirom como a escolha de tratamento menos dispendiosa e mais eficaz do ponto de vista do sistema de saúde, com o custo incremental por evLY ganho resultando em uma conclusão semelhante.</p>
Conclusão	O resmetirom é dominante sobre o tratamento padrão para esteato-hepatite não alcoólica.
Notas	Artigo completo
Referências	Fahim, S. M. and Tice, J. A. and Suh, K. and Carlson, J. J. and Richardson, M. and Chu, J. N. and Hecce-Hagiwara, B. and Agboola, F. and Rind, D. and Pearson, S. D. Resmetirom for nonalcoholic steatohepatitis: Summary from the institute for clinical and economic review's midwest comparative effectiveness public advisory council. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> , v. 29, i. 10, 2023. DOI: 10.18553/jmcp.2023.29.10.1169
Estudo	Javanbakht et al. 2022 - 1
Características gerais	<p>Objetivo: Avaliar a custo-efetividade do resmetirom no contexto norte-americano.</p> <p>Desenho: Análise de custo-efetividade baseada em um modelo de Markov.</p> <p>População: Pacientes com esteato-hepatite não alcoólica.</p> <p>Intervenção: Resmetirom.</p> <p>Comparador: Placebo.</p> <p>País: Estados Unidos da América (EUA).</p> <p>Tipo de modelo: Modelo de Markov.</p> <p>Moeda (ano): USD (NA).</p> <p>Horizonte temporal: NA.</p> <p>Taxa de desconto: NA.</p> <p>Estados de saúde: estágios sem fibrose (F0) e fibrose (F1-F3), cirrose compensada (ou F4), cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular, pós-transplante hepático e óbito.</p>
Resultados	<p>Um ganho incremental de 1,392 QALYs foi observado no grupo tratado com resmetirom, com um custo adicional de US\$ 107.705 em comparação à ausência de tratamento. O custo incremental por QALY ganho para resmetirom em relação à não intervenção foi de US\$ 77.348. Os riscos de cirrose avançada (F4) e necessidade de transplante hepático foram reduzidos em 32,48% e 33,82%, respectivamente, resultando em uma economia de US\$ 47.880 (-39,98%) e US\$ 32.372 (-40,50%) no grupo tratado com resmetirom. O parâmetro mais influente nos resultados foi a proporção de pacientes que apresentaram melhora da fibrose em ambos os grupos, de acordo com a análise de sensibilidade determinística (DSA). A análise de sensibilidade probabilística (PSA) indicou que o resmetirom foi custo-efetivo com uma probabilidade de 70%.</p>
Conclusão	Os resultados do modelo mostraram que o manejo da esteato-hepatite não alcoólica com resmetirom seria custo-efetivo nos EUA.
Notas	Resumos de trabalhos de conferência
Referências	Javanbakht, M. and Fishman, J. and Moloney, E. and Rydqvist, P. and Ansari-pour, A. EE313 Cost-Effectiveness Analysis of Resmetirom: An Investigational Treatment for the Management of Nonalcoholic Steatohepatitis. <i>Value in Health</i> , v. 25, i. 7, 2022. DOI: 10.1016/j.jval.2022.04.558

Estudo	Javanbakht et al. 2022 - 2
Características gerais	Objetivo: Explorar o potencial de custo-efetividade do resmetirom para o tratamento da esteato-hepatite não alcoólica a partir de uma perspectiva de pagador comercial dos Estados Unidos da América (EUA) Desenho: Análise de custo-efetividade baseada em um modelo de Markov. População: Pacientes com esteato-hepatite não alcoólica. Intervenção: Resmetirom. Comparador: Placebo. País: Estados Unidos da América (EUA). Tipo de modelo: Modelo de Markov. Moeda (ano): USD (NA). Horizonte temporal: Horizonte de tempo vitalício. Taxa de desconto: 3%. Estados de saúde: estágios sem fibrose (F0) e fibrose (F1-F3), cirrose compensada (ou F4), cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular, pós-transplante hepático e óbito.
Resultados	O tratamento com resmetirom resultou em aumento de custos de US\$ 66.764 por paciente, enquanto aumentou o QALYs em 1,24. A razão de custo-efetividade incremental foi de US\$ 53.929 por QALY ganho, indicando que o tratamento com resmetirom seria potencialmente custo-efetivo em um limiar de disposição a pagar (WTP) de US\$ 100.000.
Conclusão	O resmetirom é uma opção de tratamento potencialmente custo-efetiva para pacientes com esteato-hepatite não alcoólica e fibrose hepática com base em uma análise realizada a partir de uma perspectiva de pagador comercial dos EUA.
Notas	Artigo completo
Referência	Javanbakht, M. and Fishman, J. and Moloney, E. and Rydqvist, P. and Ansari-pour, A. Early Cost-Effectiveness and Price Threshold Analyses of Resmetirom: An Investigational Treatment for Management of Nonalcoholic Steatohepatitis. <i>Pharmacoeconomics – Open</i> , v. 7, i. 1, 2023. DOI: 10.1007/s41669-022-00370-2

Estudo	MAESTRO-NAFLD-1
Características gerais	Objetivo: avaliar a segurança e tolerabilidade de 80 e 100 mg de resmetirom versus placebo ao longo de 52 semanas de tratamento em adultos com Doença hepática gordurosa não alcoólica (presumida esteato-hepatite não alcoólica) diagnosticada utilizando biomarcadores não invasivos e exames de imagem (em oposição a uma biópsia hepática diagnóstica invasiva). Delineamento: Estudo duplo-cego, randomizado, controlado (Fase III) População: Adultos do sexo masculino e feminino com ≥ 18 anos de idade com ≥ 3 fatores de risco metabólicos podem ser rastreados para inclusão no MAESTRO-NAFLD-1. Nos locais participantes do MAESTRO-NASH, os pacientes que não passaram na triagem para o MAESTRO-NASH, mas tiveram NAFLD confirmada (estágio anterior ou F2/F3 com pontuação de atividade NAFLD (NAS) < 4) podem se inscrever no MAESTRO-NAFLD e pacientes com FibroScan VCTE LSM $\geq 5,5$ e $< 8,5$ kPa e FibroScan CAP ≥ 280 dB m ⁻¹ sem biópsia hepática podem ser rastreados para inclusão no MAESTRO-NAFLD-1. Foram excluídos os pacientes que tinham histórico de consumo significativo de álcool por ≥ 3 meses dentro de 1 ano de triagem, histórico de cirurgia bariátrica ou cirurgia de bypass intestinal nos últimos 5 anos antes da randomização, ganho ou perda de peso $\geq 5\%$ dentro de 12 semanas da randomização, HbA1c $> 9,0\%$, diagnóstico de carcinoma hepatocelular, escore de modelo de doença hepática em estágio final ≥ 12 , ALT > 250 U l ⁻¹ ou que estavam recebendo tratamento com pioglitazona > 15 mg d ⁻¹ . Intervenção: Resmetirom Comparador: Placebo País: Estados Unidos
Resultados	Resmetirom foi seguro e bem tolerado. Eventos adversos emergentes do tratamento ocorreram em 86,5% (resmetirom de 100 mg em estudo aberto), 86,1% (100 mg resmetirom), 88,4% (resmetirom de 80 mg) e 81,8% (placebo) dos pacientes. Eventos adversos emergentes do tratamento em excesso ao placebo incluíram diarreia e náuseas no início do tratamento. Principais pontos secundários incluíram as diferenças médias quadradas mínimas em relação ao placebo em 80 mg, 100 mg resmetirom: LDL-C (-11,1%, -12,6%), apoB (-15,6%, -18,0%), triglicerídeos (-15,4%, -20,4%), gordura hepática de 16 semanas (-34,9%, -38,6%), (P $< 0,0001$) e rigidez hepática (-1,02, -1,70) e gordura hepática de 52 semanas (-28,8, -33,9).
Conclusão	Os resultados apresentados indicam que o resmetirom foi considerado seguro e bem tolerado em indivíduos adultos com esteato-hepatite não alcoólica presumida.

Notas	Artigo completo
Referencias	Harrison, S. A. and Taub, R. and Neff, G. W. and Lucas, K. J. and Labriola, D. and Moussa, S. E. and Alkhouri, N. and Bashir, M. R. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Nat Med</i> , v. 29, i. 11, 2023. DOI: 10.1038/s41591-023-02603-1
Estudo	MAESTRO-NASH
Características gerais	<p>Objetivo: avaliar a eficácia e segurança do resmetirom em adultos com NASH confirmada por biópsia.</p> <p>Design: Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado (Fase III)</p> <p>População: Os pacientes elegíveis tinham 18 anos de idade ou mais, apresentavam pelo menos três dos cinco fatores de risco metabólico, de acordo com uma versão modificada dos critérios da Federação Internacional de Diabetes para a síndrome metabólica, e haviam se submetido a elastografia transitória controlada por vibração (VCTE; FibroScan) de pré-rastreamento nos últimos 3 meses, mostrando um parâmetro de atenuação controlada (CAP) de 280 dB por metro ou mais e uma medição de rigidez hepática de 8,5 kPa ou mais (alternativamente, uma biópsia hepática realizada até 6 meses antes da randomização poderia ser confirmada como elegível como biópsia basal pelo patologista central do estudo). Critérios adicionais de inclusão-chave foram evidência histológica de esteato-hepatite não alcoólica e um escore de atividade NAFLD de 4 ou mais (em uma escala de 0 a 8, com pontuações mais altas indicando doença mais grave), com uma pontuação de 1 ou mais para cada componente (esteatose [em uma escala de 0 a 3], inflamação lobular [em uma escala de 0 a 3], e balonamento hepatocelular [em uma escala de 0 a 2]). Pelo menos 50% do total de recrutamento deveria ter um estágio de fibrose de F3. Não mais que 15% do total de recrutamento poderia ter um estágio de fibrose de F1, principalmente F1B (estágio moderado de fibrose, área pericentral apenas), e não mais que 3% do total de recrutamento poderia ter um estágio de fibrose de F1A ou F1C (apenas se o nível de propeptídeo do tipo III de colágeno N-terminal fosse ≥ 14 ng por mililitro). O peso deveria estar estável ($< 5\%$ de mudança em 3 meses), e as doses de agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon-1 deveriam estar estáveis há pelo menos 6 meses antes da biópsia. Critérios de exclusão chave foram o consumo de álcool superior a 20 g por dia para mulheres e mais de 30 g por dia para homens, um nível de hemoglobina glicada superior a 9,0% no rastreamento, e causas de doença hepática crônica que não esteato-hepatite não alcoólica não-cirrótica.</p> <p>Intervenção: Resmetirom Comparador: Placebo País: 245 centros em 15 países</p>
Resultados	No total, 966 pacientes compuseram a população da análise primária (322 no grupo de 80 mg de resmetirom, 323 no grupo de 100 mg de resmetirom e 321 no grupo placebo). A resolução da esteato-hepatite não alcoólica sem piora da fibrose foi alcançada em 25,9% dos pacientes no grupo de 80 mg de resmetirom e 29,9% daqueles no grupo de 100 mg de resmetirom, em comparação com 9,7% daqueles no grupo placebo ($P < 0,001$ para ambas as comparações com o placebo). A melhora da fibrose em pelo menos um estágio sem piora do escore de atividade da NAFLD foi alcançada em 24,2% dos pacientes no grupo de 80 mg de resmetirom e 25,9% daqueles no grupo de 100 mg de resmetirom, em comparação com 14,2% daqueles no grupo placebo ($P < 0,001$ para ambas as comparações com o placebo). A mudança nos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade desde o início até a semana 24 foi de $-13,6\%$ no grupo de 80 mg de resmetirom e $-16,3\%$ no grupo de 100 mg de resmetirom, em comparação com $0,1\%$ no grupo placebo ($P < 0,001$ para ambas as comparações com o placebo). Diarreia e náusea foram mais frequentes com resmetirom do que com placebo. A incidência de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos do estudo: 10,9% no grupo de 80 mg de resmetirom, 12,7% no grupo de 100 mg de resmetirom e 11,5% no grupo placebo.
Conclusão	Tanto a dose de 80 mg quanto a dose de 100 mg de resmetirom foram superiores ao placebo no que diz respeito à resolução da esteato-hepatite não alcoólica e à melhora da fibrose hepática em pelo menos um estágio.
Notes	Artigo completo
Referência	Harrison, S. A. and Bedossa, P. and Guy, C. D. and Schattenberg, J. M. and Loomba, R. and Taub, R. and Labriola, D. and Moussa, S. E. and Neff, G. W. and Rinella, M. E. and Anstee, Q. M. and Abdelmalek, M. F. and Younossi, Z. and Baum, S. J. and Francque, S. and Charlton, M. R. and Newsome, P. N. and Lanthier, N. and Schiefke, I. and Mangia, A. and Pericã s, J. M. and Patil, R. and Sanyal, A. J. and Noureddin, M. and Bansal, M. B. and Alkhouri, N. and Castera, L. and Rudraraju, M. and Ratziu, V. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. <i>N Engl J Med</i> , v. 390, i. 6, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000.

Study	MGL-3196-05
Características Gerais	<p>Objetivo: Avaliar a segurança e a eficácia do resmetirom em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica.</p> <p>Desenho do Estudo: Ensaio Clínico Randomizado Controlado Duplo-cego (Fase II)</p> <p>População: Os pacientes eram elegíveis para triagem se tivessem pelo menos 18 anos de idade, um diagnóstico sugestivo de esteato-hepatite não alcoólica com base na presença de síndrome metabólica, além de uma elastografia transitória controlada por vibração consistente com fibrose hepática e esteatose baseada em um parâmetro de atenuação controlada, ou síndrome metabólica e uma biópsia hepática anterior consistente com esteato-hepatite não alcoólica com fibrose não cirrótica. Era necessário que os pacientes tivessem pelo menos 10% de conteúdo de gordura hepática na Ressonância Magnética com quantificação da fração de gordura por espectroscopia (MRI-PDFF) durante a triagem antes de realizar a biópsia hepática, sendo permitido que até 10% dos pacientes tivessem entre 9% e menos de 10% de gordura hepática. Os pacientes eram excluídos se tivessem histórico de consumo significativo de álcool ou uso de drogas associadas à esteato-hepatite não alcoólica (NAFLD), hipotireoidismo (tratamento com tiroxina em doses ≤ 75 μg diários era permitido durante o estudo), diabetes tipo 2 descontrolada (hemoglobina glicada $\geq 9,5\%$), ou necessidade de análogos do peptídeo semelhante ao glucagon (a menos que em dose estável por ≥ 6 meses antes da triagem). Estatinas (≤ 20 mg de atorvastatina, ≤ 10 mg de rosuvastatina e ≤ 20 mg de pravastatina) eram permitidas. Os pacientes também eram excluídos se apresentassem evidência de cirrose, descompensação hepática ou outra doença hepática crônica, ou se a alanina aminotransferase sérica ou aspartato aminotransferase estivessem mais de cinco vezes acima do limite superior da normalidade.</p> <p>Intervenção: Resmetirom</p> <p>Comparador: Placebo</p> <p>País: Estados Unidos</p>
Resultados	Foram triados 348 pacientes, dos quais 84 foram aleatoriamente designados para resmetirom e 41 para placebo. Os pacientes tratados com resmetirom (n=78) apresentaram uma redução relativa da gordura hepática em comparação com o placebo (n=38) na semana 12 (-32,9% resmetirom vs -10,4% placebo; diferença da média dos mínimos quadrados -22,5%, IC 95% -32,9 a -12,2; p<0,0001) e na semana 36 (-37,3% resmetirom [n=74] vs -8,5% placebo [n=34]; -28,8%, -42,0 a -15,7; p<0,0001). Os eventos adversos foram majoritariamente leves ou moderados e equilibrados entre os grupos, exceto por uma maior incidência de diarreia leve e náusea transitórias com resmetirom.
Conclusão	O tratamento com resmetirom resultou em uma redução significativa na gordura hepática após 12 semanas e 36 semanas de tratamento em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica.
Notas	Artigo completo
Referência	Harrison, S. A. and Bashir, M. R. and Guy, C. D. and Zhou, R. and Moylan, C. A. and Frias, J. P. and Alkhouri, N. and Bansal, M. B. and Baum, S. and Neuschwander-Tetri, B. A. and Taub, R. and Moussa, S. E. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. <i>Lancet</i> , v. 394, i. 10213, 2019. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32517-6.

Apêndice 6. Lipoproteínas de baixa densidade (LDL)

Estudo	Experimental			Control			Diferença Média	MD	95%-CI	Peso (comum)	Peso (aleatório)
	Total	Média	SD	Total	Média	SD					
acompanhamento_weeks = 24											
MAESTRO-NASH	322	-14.95	1.7000	321	0.10	1.7000		-15.05	[-15.31; -14.79]	82.2%	33.7%
acompanhamento_weeks = 48											
MAESTRO-NAFLD-1	187	-19.50	2.9000	162	-6.20	2.8000		-13.30	[-13.90; -12.70]	15.8%	33.6%
acompanhamento_weeks = 30											
MGL-3196-05	47	-16.20	2.7000	24	6.10	3.8000		-22.30	[-24.01; -20.59]	2.0%	32.6%
Common effect model	556			507				-14.91	[-15.15; -14.68]	100.0%	.
Random effects model								-16.83	[-22.17; -11.48]	.	100.0%

Heterogeneidade: $I^2 = 98,0\%$, $\tau^2 = 22,0256$, $p < 0,0001$

Teste do efeito global (efeito comum): $z = -122,68$ ($p = 0$)

Teste do efeito global (efeitos aleatórios): $z = -6,17$ ($p < 0,0001$)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeito comum): $\chi^2 = 101,02$, $df = 2$ ($p < 0,0001$)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeitos aleatórios): $\chi^2 = 101,02$, $df = 2$ ($p < 0,0001$)

Diferença de Médias (MD) Desvio Padrão (DP) e Intervalo de Confiança (IC 95%)

Apêndice 7. Lipoproteína de alta densidade (HDL)

Estudo	Experimental				Control				Diferença Média	MD	95%-CI	Peso (comum)	Peso (aleatório)
	N Trat.	Média Trat.	DP Trat.	N Ctrl.	Média Ctrl.	DP Ctrl.							
acompanhamento_weeks = 30													
MGL-3196-05	47	-16.20	2.7000	24	6.10	3.8000			-22.30	[-24.01; -20.59]	1.6%	49.9%	
acompanhamento_weeks = 48													
MAESTRO-NAFLD-1	317	3.75	1.4000	309	1.80	1.4000			1.95	[1.73; 2.17]	98.4%	50.1%	
Modelo de Efeito Fixo	364			333					1.56	[1.34; 1.77]	100.0%	.	
Modelo de Efeitos Aleatórios									-10.16	[-33.92; 13.60]	.	100.0%	

Heterogeneidade: $I^2 = 99,9\%$, $\tau^2 = 293,6466$, $p < 0,0001$

Teste do efeito global (efeito comum): $z = 14,01$ ($p < 0,0001$)

Teste do efeito global (efeitos aleatórios): $z = -0,84$ ($p = 0,4021$)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeito comum): $\chi^2 = 764,41$, $df = 1$ ($p < 0,000$)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeitos aleatórios): $\chi^2 = 764,41$, $df = 1$ ($p < 0,0$)

Diferença de Médias (MD), Intervalo de Confiança (IC 95%), Desvio Padrão (DP)

Apêndice 8. Triglicerídeos

Estudo	Experimental				Control				Diferença Média	MD	95%-CI	Peso (comum)	Peso (aleatório)
	N Trat.	Média Trat.	DP Trat.	N Ctrl.	Média Ctrl.	DP Ctrl.							
acompanhamento_weeks = 24													
MAESTRO-NASH	322	-21.20	4.1500	321	-2.60	4.1000			-18.60	[-19.24; -17.96]	69.7%	34.7%	
acompanhamento_weeks = 48													
MAESTRO-NAFLD-1	167	-22.55	4.6000	163	0.30	4.6000			-22.85	[-23.84; -21.86]	28.8%	34.6%	
acompanhamento_weeks = 30-36													
MGL-3196-05	41	-21.40	4.8000	15	9.50	7.9000			-30.90	[-35.16; -26.64]	1.6%	30.7%	
Modelo de Efeito Fixo	530			499					-20.01	[-20.55; -19.48]	100.0%	.	
Modelo de Efeitos Aleatórios									-23.85	[-30.69; -17.00]	.	100.0%	

Heterogeneidade: $I^2 = 97,3\%$, $\tau^2 = 35,0471$, $p < 0,0001$

Teste do efeito global (efeito comum): $z = -73,69$ ($p = 0$)

Teste do efeito global (efeitos aleatórios): $z = -6,82$ ($p < 0,0001$)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeito comum): $\chi^2 = 75,33$, $df = 2$ ($p < 0,0001$)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeitos aleatórios): $\chi^2 = 75,33$, $df = 2$ ($p < 0,0001$)

Diferença de Médias (MD), Intervalo de Confiança (IC 95%), Desvio Padrão (DP)

Apêndice 9. Apolipoproteína B (ApoB)

Estudo	Experimental			Control			Diferença Média	MD	95%-CI	Peso (comum)	Peso (aleatório)
	N Trat.	Média Trat.	DP Trat.	N Ctrl.	Média Ctrl.	DP Ctrl.					
acompanhamento_weeks = 24 MAESTRO-NASH	322	-18.30	1.3000	321	0.39	1.3000		-18.69	[-18.89; -18.49]	85.9%	33.5%
acompanhamento_weeks = 48 MAESTRO-NAFLD-1	187	-21.30	2.4600	162	-5.60	2.5000		-15.70	[-16.22; -15.18]	12.7%	33.5%
acompanhamento_weeks = 30 MGL-3196-05	47	-20.20	2.5000	24	7.40	3.5000		-27.60	[-29.17; -26.03]	1.4%	33.0%
Modelo de Efeito Fixo	556			507				-18.43	[-18.62; -18.25]	100.0%	.
Modelo de Efeitos Aleatórios								-20.63	[-27.60; -13.66]	.	100.0%

Heterogeneidade: $I^2 = 99,2\%$, $\tau^2 = 37,7087$, $\chi^2 = 242,18$ ($p < 0,0001$)

Teste do efeito global (efeito comum): $z = -194,02$ ($p = 0$)

Teste do efeito global (efeitos aleatórios): $z = -5,80$ ($p < 0,0001$)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeito comum): $\chi^2 = 242,18$, $df = 2$ ($p < 0,0001$)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeitos aleatórios): $\chi^2 = 242,18$, $df = 2$ ($p < 0,0001$)

Diferença de Médias (MD), Intervalo de Confiança (IC 95%), Desvio Padrão (DP)

Apêndice 10. Apolipoproteína C-III (APO C-III)

Estudo	Experimental			Control			Diferença Média	MD	95%-CI	Peso (comum)	Peso (aleatório)
	N Trat.	Média Trat.	DP Trat.	N Ctrl.	Média Ctrl.	DP Ctrl.					
acompanhamento_weeks = 48 MAESTRO-NAFLD-1	282	-12.05	2.6000	289	7.70	2.6000		-19.75	[-20.18; -19.32]	95.3%	50.2%
acompanhamento_weeks = 36 MGL-3196-05	76	-12.00	3.7000	37	24.50	5.4000		-36.50	[-38.43; -34.57]	4.7%	49.8%
Modelo de Efeito Fixo	358			326				-20.53	[-20.95; -20.11]	100.0%	.
Modelo de Efeitos Aleatórios								-28.10	[-44.51; -11.68]	.	100.0%

Heterogeneidade: $I^2 = 100\%$, $\tau^2 = 139,7734$, $p < 0,01$

Teste do efeito global (efeito comum): $z = -96,62$ ($p = 0$)

Teste do efeito global (efeitos aleatórios): $z = -3,35$ ($p < 0,01$)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeito comum): $\chi^2 = 276,25$, $df = 1$ ($p < 0,01$)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeitos aleatórios): $\chi^2 = 276,25$, $df = 1$ ($p < 0,01$)

Diferença de Médias (MD), Desvio Padrão (DP) e Intervalo de Confiança (IC 95%)

Apêndice 11. Lipoproteína A (LipoA)

Estudo	Experimental			Control			Diferença Média	MD	95%-CI	Peso (comum)	Peso (aleatório)
	N Trat.	Média Trat.	DP Trat.	N Ctrl.	Média Ctrl.	DP Ctrl.					
acompanhamento_weeks = 24 MAESTRO-NASH	322	-33.15	3.9000	321	-0.84	3.5000		-32.31	[-32.88; -31.74]	62.0%	34.5%
acompanhamento_weeks = 48 MAESTRO-NAFLD-1	245	-28.80	4.0500	220	-4.40	4.1000		-24.40	[-25.14; -23.66]	36.9%	34.4%
acompanhamento_weeks = 30 MGL-3196-05	40	-22.70	6.3000	20	15.30	8.9000		-38.00	[-42.36; -33.64]	1.1%	31.1%
Modelo de Efeito Fixo	607			561				-29.45	[-29.90; -29.00]	100.0%	.
Modelo de Efeitos Aleatórios								-31.35	[-38.99; -23.72]	.	100.0%

Heterogeneidade: $I^2 = 99,3\%$, $\tau^2 = 43,9206$, $\chi^2 = 288,44$ ($p < 0,0001$)

Teste do efeito global (efeito comum): $z = -127,99$ ($p = 0$)

Teste do efeito global (efeitos aleatórios): $z = -8,05$ ($p < 0,0001$)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeito comum): $\chi^2 = 288,44$, $df = 2$ ($p < 0,0001$)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeitos aleatórios): $\chi^2 = 288,44$, $df = 2$ ($p < 0,0001$)

Diferença de Médias (MD), Desvio Padrão (DP) e Intervalo de Confiança (IC 95%)

Apêndice 12. Alanina Aminotransferase (ALT)

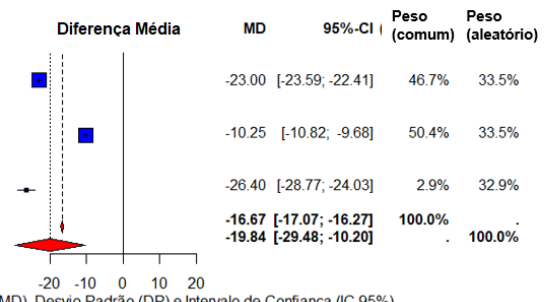
Estudo	N Trat.	Experimental		N Ctr.	Control	
		Média Trat.	DP Trat.		Média Ctr.	DP Ctr.
acompanhamento_weeks = 48 MAESTRO-NASH	322	-29.90	3.8000	321	-6.90	3.8000
acompanhamento_weeks = 52 MAESTRO-NAFLD-1	163	-11.35	2.5500	156	-1.10	2.6000
acompanhamento_weeks = 36 MGL-3196-05	79	-15.40	4.7000	39	11.00	6.8000
Modelo de Efeito Fixo	564			516		
Modelo de Efeitos Aleatórios						

Heterogeneidade: I² = 99,8%, τ² = 72,0656, χ² = 1005,90 (p < 0,0001)

Teste do efeito global (efeito comum): z = -81,37 (p = 0)

Teste do efeito global (efeitos aleatórios): z = -4,03 (p < 0,0001)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeito comum): χ² = 1005,90, df = 2 (p < 0,0001)



Diferença de Médias (MD), Desvio Padrão (DP) e Intervalo de Confiança (IC 95%)

Apêndice 13. Aspartato Aminotransferase (AST)

Estudo	N Trat.	Experimental		N Ctr.	Control	
		Média Trat.	DP Trat.		Média Ctr.	DP Ctr.
acompanhamento_weeks = 48 MAESTRO-NASH	322	-25.20	3.9000	321	-2.90	5.2000
acompanhamento_weeks = 52 MAESTRO-NAFLD-1	163	-3.50	1.9000	156	1.10	1.9000
acompanhamento_weeks = 36 MGL-3196-05	79	-7.40	1.9000	39	3.60	2.8000
Modelo de Efeito Fixo	564			516		
Modelo de Efeitos Aleatórios						

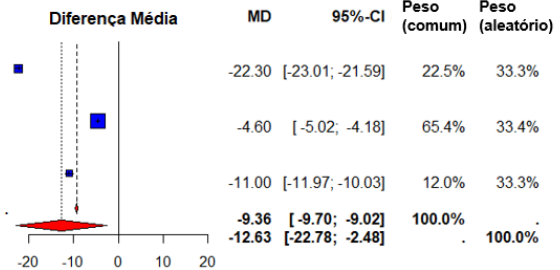
Heterogeneidade: I² = 99,9%, τ² = 80,2670, χ² = 1784,80 (p = 0)

Teste do efeito global (efeito comum): z = -54,36 (p = 0)

Teste do efeito global (efeitos aleatórios): z = -2,44 (p = 0,0147)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeito comum): χ² = 1784,80, df = 2 (p = 0)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeitos aleatórios): χ² = 1784,80, df = 2 (p = 0)



Diferença de Médias (MD), Intervalo de Confiança (IC 95%), Desvio Padrão (DP)

Apêndice 14. Gama-glutamiltransferase (GGT)

Estudo	N Trat.	Experimental		N Ctr.	Control	
		Média Trat.	DP Trat.		Média Ctr.	DP Ctr.
acompanhamento_weeks = 48 MAESTRO-NASH	322	-28.45	5.9100	321	3.30	5.2000
acompanhamento_weeks = 52 MAESTRO-NAFLD-1	163	-10.80	3.3500	156	-1.50	3.4000
acompanhamento_weeks = 30 MGL-3196-05	79	-9.10	10.4000	39	49.40	15.2000
Modelo de Efeito Fixo	564			516		
Modelo de Efeitos Aleatórios						

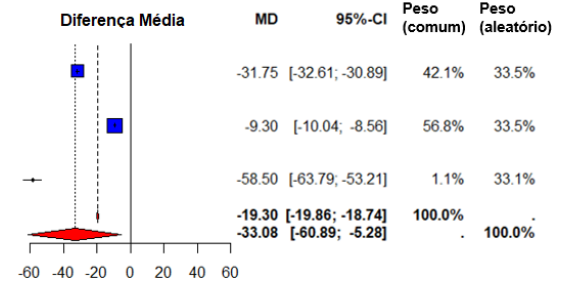
Heterogeneidade: I² = 99,9%, τ² = 601,4102, p = 0

Teste do efeito global (efeito comum): z = -67,75 (p = 0)

Teste do efeito global (efeitos aleatórios): z = -2,33 (p = 0,0197)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeito comum): χ² = 1714,56, df = 2 (p = 0)

Teste de diferenças entre subgrupos (efeitos aleatórios): χ² = 1714,56, df = 2 (p = 0)



Diferença de Médias (MD), Desvio Padrão (DP) e Intervalo de Confiança (IC 95%)

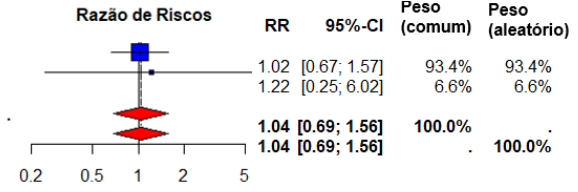
Apêndice 15. Eventos adversos graves (EAG)

Estudo	Experimental		Eventos Controle	Total Controle
	Eventos Trat.	Total Trat.		
MAESTRO-NASH	38	322	37	321
MGL-3196-05	5	84	2	41
Modelo de Efeito Fixo		406		362
Modelo de Efeitos Aleatórios				

Heterogeneidade: I² = 0,0%, τ² = 0, χ² = 0,04 (p = 0,8351)

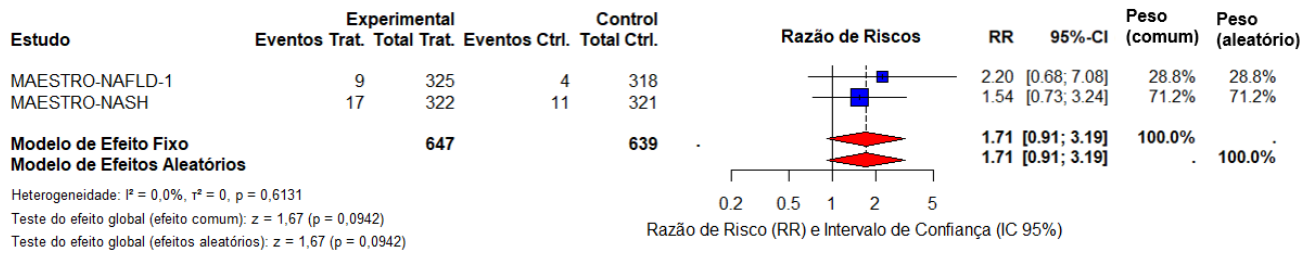
Teste do efeito global (efeito comum): z = 0,17 (p = 0,8668)

Teste do efeito global (efeitos aleatórios): z = 0,17 (p = 0,8668)

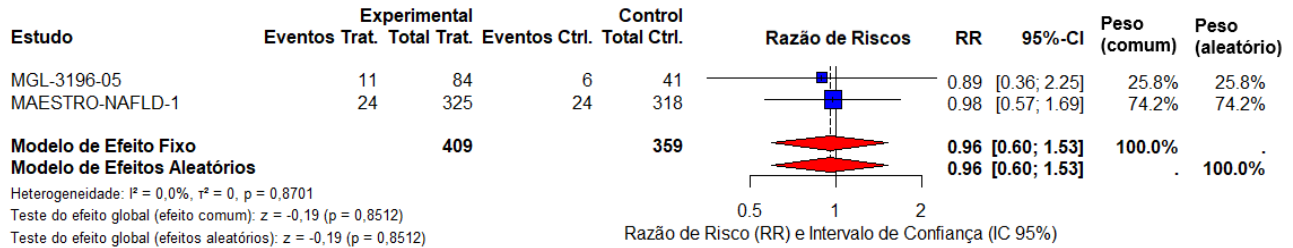


Razão de Risco (RR) e Intervalo de Confiança (IC 95%)

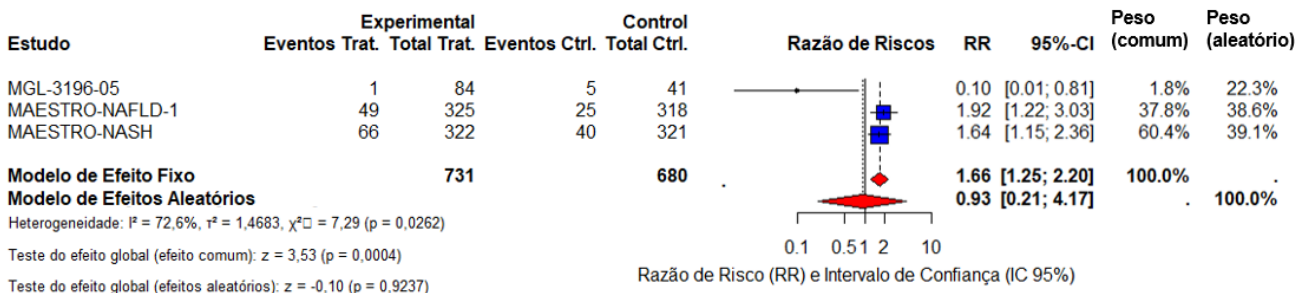
Apêndice 16. Eventos adversos que levaram à suspensão da medicação



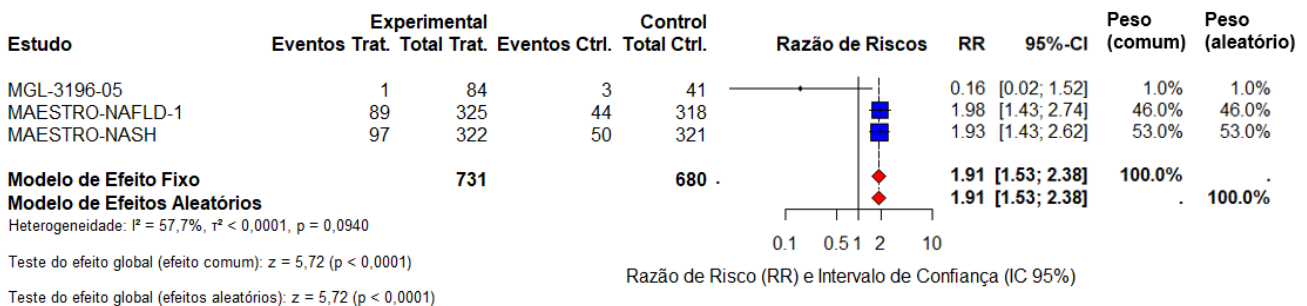
Apêndice 17. Eventos adversos: dor de cabeça



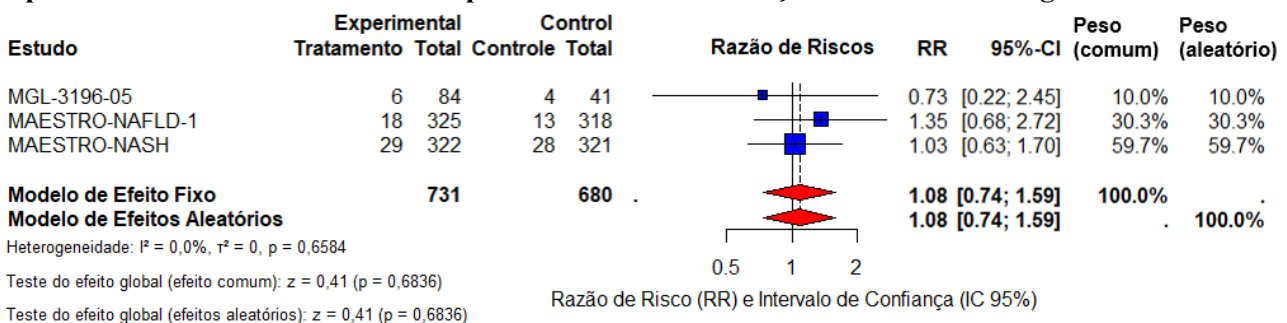
Apêndice 18. Eventos adversos: Náusea



Apêndice 19. Eventos adversos: Diarreia



Apêndice 20. Sintomas da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica: Fadiga



Apêndice 21. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Avaliação GRADE para os desfechos explorados via metanálise

Desfecho	Número de participantes	Avaliação da qualidade da evidência					Resultado			Qualidade da evidência	
		Risco de viés	Inconsistência	Avaliação indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Resmetrom	Intervenção	Placebo		RR (IC95%) ou DM (IC95%)
Resolução da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica	740	0	0	0	-1	-1	107/391 (27,37%)	37/349 (10,60%)	RR 2,49 (1,77-3,51)	MODERADA	
Melhora da fibrose em ≥ 1 estágio sem piora no escore NAFLD	743	0	0	0	-1	-1	101/391 (25,83%)	53/352 (15,06%)	RR 1,66 (1,23-2,24)	MODERADA	
Melhora de ≥ 2 pontos no escore NAFLD sem piora da fibrose	743	0	0	0	0	-1	178/391 (45,52%)	78/352 (22,16%)	RR 1,99 (1,59-2,48)	MODERADA	
Redução do teor de gordura no fígado	1281	0	-1	0	0	-1	-30,13	-7,13	DM -21,54% (-21,79 a -21,29)	MODERADA	
Fadiga	1411	0	0	0	-1	-1	53/731 (2,25%)	45/680 (6,62%)	RR 1,08 (0,74-1,59)	MODERADA	
Lipoproteína de baixa densidade (LDL)	1063	-1	-1	0	0	-1	-16,88	0,00	DM -14,91 mg/dL (-15,15 a -14,68)	MODERADA	
Lipoproteína de alta densidade (HDL)	697	-1	-1	0	0	-1	-6,22	3,95	DM 1,56 (1,34-1,77)	MODERADA	
Triglicérides	1029	-1	-1	0	0	-1	-21,72	2,40	DM -20,01 mg/dL (-20,55 a -19,48)	MODERADA	
Apolipoproteína B (Apo B)	1063	-1	-1	0	0	-1	-19,93	0,73	DM -18,48 mg/dL (-18,62 a -18,25)	MODERADA	
Apolipoproteína C-III (Apo C-III)	684	-1	-1	0	0	-1	-12,03	16,10	DM -20,53 mg/dL (-20,95 a -20,11)	MODERADA	
Lipoproteína A (Lipo A)	1168	-1	-1	0	0	-1	-24,88	3,35	DM -29,45 mg/dL (-29,90 a -29,00)	MODERADA	
Alanina Aminotransferase (ALT)	1080	0	-1	0	0	-1	-18,88	1,00	DM -16,67 U/L (-17,07 a -16,27)	MODERADA	
Aspartato Aminotransferase (AST)	1080	0	-1	0	0	-1	-12,03	0,60	DM -9,36 U/L (-9,70 a -9,02)	MODERADA	
Gama-glutamilttransferase (GGT)	1080	0	-1	0	0	-1	-16,12	17,07	DM -19,30 U/L (-19,86 a -18,74)	MODERADA	
Eventos adversos que levaram à suspensão da medicação	1286	0	0	0	-1	-1	26/647 (4,02%)	15/639 (2,35%)	RR 1,71 (0,91-3,19)	MODERADA	
Eventos adversos graves	768	0	0	0	-1	-1	43/406 (10,59%)	39/362 (10,77%)	RR 1,04 (0,69-1,56)	MODERADA	
Dor de cabeça	768	0	0	0	-1	-1	35/409 (8,56%)	30/359 (8,36%)	RR 0,96 (0,60-1,53)	MODERADA	
Diarreia	680	0	0	0	-1	-1	187/731 (25,58%)	97/680 (14,26%)	RR 1,91 (1,53-2,38)	MODERADA	
Náusea	680	0	0	0	-1	-1	116/731 (15,87%)	70/680 (10,29%)	RR 1,66 (1,25-2,20)	MODERADO	

RR: Risco Relativo; DM: Diferença Média; IC: Intervalo de Confiança; NAFLD: *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*; Fibrosis Score