

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Resmetirom (Rezdiffra®)*

Madrigal Pharmaceuticals EU Limited

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Dysfunktion der Schilddrüsenhormone – Schlüsselwege, die an der Pathologie der MASH beteiligt sind .....	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Resmetirom, einem THR- $\beta$ -Agonist.....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DIO	Deiodinase
DNL	De-novo-Lipogenese
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EK	Europäische Kommission (European Commission)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FFA	Freie Fettsäuren (free fatty acids)
Inc.	Incorporated
inkl.	Inklusive
LDL	Low Density Lipoprotein
MASH	Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)
MASLD	Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)
mg	Milligramm
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen (non-alcoholic fatty liver disease)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis)
OATP	Organo-Anion-Transporter (Organic Anion Transporting Polypeptide)
PZN	Pharmazentralnummer
rT3	Reverses Triiodthyronin
SGB	Sozialgesetzbuch
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
THR	Schilddrüsenhormonrezeptor (thyroid hormone receptor)
THR- $\alpha$	Schilddrüsenhormonrezeptor alpha (thyroid hormone receptor alpha)
THR- $\beta$	Schilddrüsenhormonrezeptor beta (thyroid hormone receptor beta)
z. B.	Zum Beispiel

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Resmetirom</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Rezdiffra®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A05BA11</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19862402	EU/1/25/1962/001	60 mg	28 Stück
19862419	EU/1/25/1962/002	80 mg	28 Stück
19862425	EU/1/25/1962/003	100 mg	28 Stück
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Resmetirom (Rezdiffra®) ist ein einmal täglich oral einzunehmender, leberspezifischer Schilddrüsenhormonrezeptor (thyroid hormone receptor, THR) beta (THR-β)-Agonist, der in Kombination mit Ernährung und Bewegung zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht zirrhotischer, nicht alkoholischer Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) besteht, zugelassen ist (1).

Die metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASH), früher als nicht-alkoholische Steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) bezeichnet, ist eine Erkrankung, die zu den metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankungen (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD; ehemals nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)) zählt (2-5). Die MASH gilt als die progressive Form der MASLD (2, 6-8) und ist eine nekroinflammatorische Reaktion, die entsteht, wenn Hepatozyten durch Lipotoxizität geschädigt werden (3). Die MASH ist gekennzeichnet durch histologische Veränderungen wie Hepatozytenschädigung (Ballonierung) und lobuläre Entzündung. Unbehandelt kann MASH zu einer fortgeschrittenen Leberfibrose führen, die sich zu einer Leberzirrhose oder einem hepatozellulärem Karzinom entwickeln und eine Lebertransplantation erforderlich machen und/oder zu kardiovaskulären Komorbiditäten führen kann (2, 7, 9-11). Die meisten Patienten verspüren nur unspezifische Symptome wie ein Unwohlsein im rechten Oberbauchbereich oder Müdigkeit, so dass MASH häufig in einem fortgeschrittenen Stadium oder zufällig diagnostiziert wird. Zu den häufigsten Komorbiditäten von Patienten mit MASH zählen starke Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 2, Fettstoffwechselstörungen und Hypertonie (4, 7, 10, 12).

**Die Rolle des THR-β auf die Pathophysiologie der MASH**

Die endogenen Schilddrüsenhormone – das aktive Hormon Triiodthyronin (T3) und das Prohormon Thyroxin (T4) – sind wichtige Modulatoren des Stoffwechsels bei Säugetieren und verändern den Cholesterin- und Fettsäurespiegel durch Bindung und Aktivierung der nukleären THR (13-15). Es gibt zwei Subtypen von THR: THR-alpha (THR-α) und THR-beta (THR-β). Sie kommen in den meisten Geweben vor, werden aber unterschiedlich exprimiert: THR-α wird überwiegend in Knochen und im Herzen exprimiert, während THR-β mit > 90 % die hauptsächlich vorkommende Isoform von THR in der Leber ist (13-15). THR bilden mit anderen nukleären Rezeptoren (z. B. Retinoid-X-Rezeptoren) Homodimere oder Heterodimere und binden an die stromaufwärts gelegenen Thyroid Hormone Response-Elemente des Zielgens (13). Über die Bindung des Schilddrüsenhormons an den THR kann die Transkription entweder direkt durch die Interaktion mit anderen Transkriptionsfaktoren und/oder durch die Rekrutierung von Co-Aktivatoren aktiviert oder unterdrückt werden (13, 15). So führen Schilddrüsenhormone und die THR-β-Signalübertragung durch die Kontrolle der De-novo-Lipogenese (DNL), der Fettsäureoxidation, der Mitophagie und der mitochondrialen Biogenese, des Kohlenhydratstoffwechsels und der Cholesterinbiosynthese zu einer Lipid-homöostase in der Leber (Abbildung 2-1) (15-17).

Bei Patienten mit MASH weist die Leber eine niedrige THR-β-Aktivität auf, was die mitochondriale Dysfunktion, Lipotoxizität und Fibrose verschlimmert (15-18). Bei einer Leberschädigung verschiebt sich die normale Umwandlung der Schilddrüsenhormone. Während T4 normalerweise durch die hepatische Deiodinase 1 (DIO1) in die aktive Form T3 umgewandelt wird, ist bei MASH hingegen die Aktivität der DIO1 vermindert und die Aktivität der Deiodinase 3 (DIO3) erhöht. Die DIO 3 katalysiert die Umwandlung von T4 in die inaktive Form des reversen Triiodthyronin (rT3) (15-17). Hierdurch kommt es zu einer lokalen Störung der hepatischen Schilddrüsenhormon-Aktivität, die durch eine Behandlung mit exogenem Schilddrüsenhormon (z. B. L-Thyroxin) nicht korrigiert werden kann, da exogenes Schilddrüsenhormon schnell durch Deiodinasen metabolisiert werden kann. Zudem hat eine Schilddrüsenhormon-Ergänzung aufgrund ihrer Affinität zu THR-α unerwünschte systemische Wirkungen, insbesondere auf Herz und Knochen (14). Daher stellt eine Behandlung mit Schilddrüsenhormonen keine geeignete Therapieoption dar.

Die hepatische THR-β-Aktivität ist der Schlüssel zur normalen hepatozellulären Funktion, einschließlich der Steigerung der Lipophagie und der β-Oxidation, der Verbesserung der Mitophagie und der mitochondrialen Biogenese, der Verringerung des reaktiven oxidativen Stresses durch Begrenzung der reaktiven Sauerstoffspezies und der Regulierung der Cholesterin-Clearance (15-17). Bei verminderter THR-β-Aktivität ist demzufolge die Energiebereitstellung aus endogenem Fettgewebe durch β-Oxidation und Krebszyklus aufgrund schwacher Aktivität der hepatischen Lipase und der Mitochondrien vermindert (15-17).



Insgesamt verstärkt eine niedrige THR- $\beta$ -Aktivität die mitochondriale Dysfunktion, die Entzündung der Leber, die Aktivierung der hepatischen Sternzellen und die Dyslipidämie (Abbildung 2-1) (16, 19, 20). Eine detaillierte Beschreibung der Pathogenese von MASH erfolgt in Modul 3A, Abschnitt 3.2.1 des zugrundeliegenden Nutzendossiers.

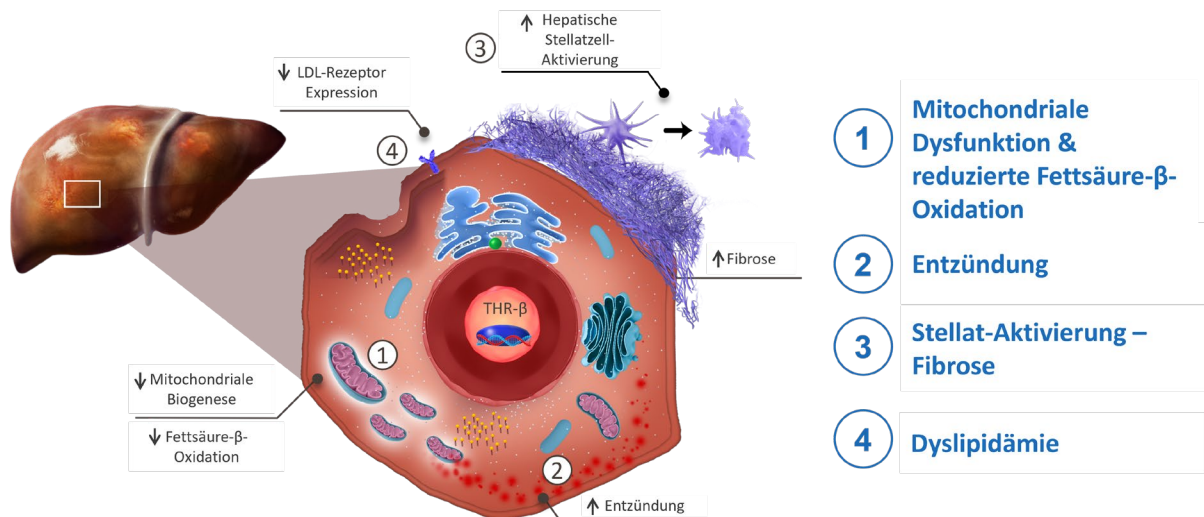


Abbildung 2-1: Dysfunktion der Schilddrüsenhormone – Schlüsselwege, die an der Pathologie der MASH beteiligt sind

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Madrigal Pharmaceuticals Inc. (adaptiert nach (16, 20, 21))

## Wirkmechanismus von Resmetirom

Resmetirom ist ein selektiver, leberspezifischer, oraler, einmal täglich einzunehmender THR- $\beta$ -Agonist. Resmetirom ist das erste von der Europäischen Kommission (EK) und der Food and Drug Administration (FDA) zugelassene Medikament zur Behandlung der nicht-zirrhatischen MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) (1, 22).

Resmetirom ist ein partieller Agonist des THR- $\beta$  mit einer stärkeren Affinität zu THR- $\beta$  als T3. Resmetirom stimuliert selektiv THR- $\beta$  in der Leber und wird über mehrere organische Anionentransporter (vorwiegend Organo-Anion-Transporter (OATP) 1B1 und in geringerem Maße OATP1B3 und andere Schilddrüsenhormontransporter) in die Hepatozyten transportiert (23).

Nach dem Eintritt in die Hepatozyten bindet Resmetirom an THR- $\beta$  im Zellkern und initiiert die Transkription von Genen, die die mitochondriale Funktion und Biogenese, die zelluläre Energieproduktion und die Regulierung überschüssiger Fettsäuren in der Leber wiederherstellt (Abbildung 2-2). Diese verstärkte THR- $\beta$ -Signalisierung verbessert den hepatischen Triglycerid-Stoffwechsel und reduziert die hepatische Entzündung und Fibrose bei Patienten mit MASH (21).

Bei MASH ist die  $\beta$ -Oxidation von Lipiden in der Leber gestört, was zu einer hepatischen Lipotoxizität führt (21). Die Stimulation von THR- $\beta$  aktiviert Gene, die zu einer erhöhten hepatischen Lipaseproduktion führen. Diese wiederum katalysiert den Abbau von Triglyceriden zu freien Fettsäuren (free fatty acids, FFA) (Abbildung 2-2, Nr. 1), die dann einer  $\beta$ -Oxidation unterzogen werden und den Krebszyklus durchlaufen können (16, 24). Schließlich werden diese Fette zu einem Nebenprodukt (Kohlendioxid) der aeroben Atmung, was zu einer Verringerung der hepatischen Triglyceride führt (21, 23).

Die THR- $\beta$ -Stimulation aktiviert zudem Gene, die die mitochondriale Biogenese induzieren und die Expression von Enzymen erhöhen, die für die  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren in den Mitochondrien notwendig sind (Abbildung 2-2, Nr. 2). Eine weitere Auswirkung der Aktivierung des THR- $\beta$ -Signalwegs ist die Mitophagie, der Abbau geschädigter Mitochondrien. Mitophagie und mitochondriale Biogenese sorgen für einen konstanten Vorrat an funktionstüchtigen Mitochondrien für den Fettstoffwechsel und die Energiegewinnung der Zellen (16).

Tierversuche und Zellmodelle haben gezeigt, dass Resmetirom Signalwege hemmen kann, die an Entzündung und Fibrose beteiligt sind (21). Diese Wege können reaktive Sauerstoffspezies begrenzen, die intrazelluläre Proteine schädigen und Entzündungen verursachen können, und somit zu weniger inflammatorischen Signalen führen, wodurch oxidativer Stress reduziert wird (Abbildung 2-2, Nr. 3). Durch das Zusammenspiel von Hepatozyten, reduzierten Kupffer- und inaktivierten hepatischen Sternzellen kann die Fibrose weiter reduziert werden (16, 25-27).

Die THR- $\beta$ -Aktivierung senkt auch den Serumcholesterinspiegel durch Hochregulierung der hepatischen Low Density Lipoprotein (LDL)-Rezeptoren, was zu einer erhöhten Cholesterin-Clearance und einer verminderten Apolipoprotein-B-Produktion führt (Abbildung 2-2, Nr. 4) (14).

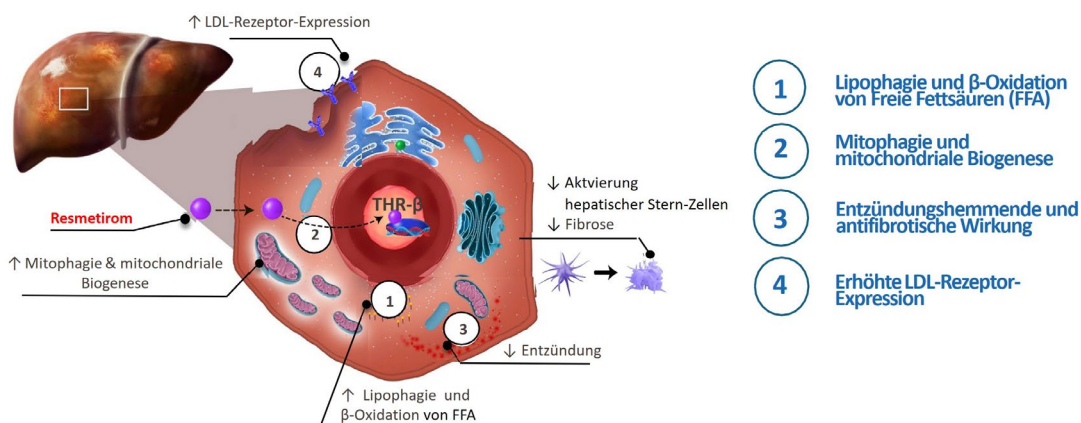


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Resmetirom, einem THR- $\beta$ -Agonist.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Madrigal Pharmaceuticals Inc. (adaptiert nach (16, 20, 21, 28))

Die Zulassung von Resmetirom (Rezdiffra®) deckt einen erheblichen ungedeckten medizinischen Bedarf und bietet Patienten eine Therapieoption, die es bisher nicht gab. In der pivotalen Phase III-Studie MAESTRO-NASH zeigte Resmetirom statistisch signifikante Verbesserungen bei beiden primären Endpunkten: NASH-Resolution und Verbesserung der Fibrose mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil, wobei die Nebenwirkungen mit denen des Placebos vergleichbar waren (1). Auch Blutfette, insbesondere des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) konnten durch die Behandlung mit Resmetirom stärker gesenkt werden als im Kontrollarm (1, 28). In einer weiteren Phase III Studie konnte in der nicht verblindeten Nachverfolgung von MASH-Patienten mit cF4 Fibrose/Zirrhose nach einer zweijährigen Weiterbehandlung mit Resmetirom erstmals eine signifikante Verbesserungen nicht-invasiver Biomarker, der Lebersteifigkeit, und dem Risiko einer portalen Hypertonie bei gleichzeitig guter Verträglichkeit gezeigt werden. Bei ca. einem Drittel der Patienten mit bestätigter kompensierter F4 Zirrhose zu Behandlungsbeginn eine Rückbildung der Zirrhose zum Stadium F3 beobachtet. Zudem zeigten etwas mehr als ein Viertel der Patienten, die zu Beginn der Behandlung eine wahrscheinliche/definitive klinisch signifikante portale Hypertonie aufwiesen, nach dieser Zeit keine Anzeichen mehr dafür (29, 30).

Mit Resmetirom (Rezdiffra®) steht nun eine klinisch wirksame, sichere und leicht anwendbare Behandlung für MASH mit mäßiger bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3) zur Verfügung. Die Zulassung von Resmetirom stellt einen bedeutenden Fortschritt bei der Behandlung dieser schwerwiegenden Lebererkrankung dar.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Resmetirom ist indiziert in Kombination mit Ernährung und Bewegung zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht zirrhotischer, nicht alkoholischer Steatohepatitis (MASH), bei denen eine mäßige bis fortgeschrittene Leberfibrose (Fibrostadien F2 bis F3) besteht.	Nein	18.08.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Produktinformation des European Public Assessment Report (EPAR) von Resmetirom (Rezdiffra<sup>®</sup>) entnommen (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben des zu bewertenden Arzneimittels entsprechen den Angaben der aktuell gültigen EPAR-Produktinformation von Resmetirom, den Zulassungsunterlagen von Madrigal Pharmaceuticals EU Limited sowie den Angaben auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittelkommission (EMA) (<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>). Die ergänzenden Informationen zur Erkrankung und dem Wirkmechanismus von Resmetirom entstammen einer nicht-systematischen Literaturrecherche und Freitextsuche sowie den relevanten Leitlinien.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Madrigal Pharmaceuticals EU Limited. EPAR-Produktinformation Rezdiffra®. 0000.
2. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021;184(10):2537-64. Epub 2021/05/15.
3. Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1769-77.
4. Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Molecular metabolism*. 2021;50:101122. Epub 2020/11/22.
5. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, et al. Amendment „Neue Nomenklatur zur MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease; metabolische Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung)“ zur S2k-Leitlinie „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ (v.2.0/April 2022) der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol*. 2024;62(7):1077-87. Epub 2024/07/09.
6. Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Non-alkoholic Fatty Liver Disease: Growing Burden, Adverse Outcomes and Associations. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2020;8(1):76-86. Epub 2020/04/11.
7. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *Jama*. 2020;323(12):1175-83.
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016;64(1):73-84. Epub 2015/12/29.
9. Lee K-C, Wu P-S, Lin H-C. Pathogenesis and treatment of non-alkoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023;29(1):77-98.
10. Magee N, Zou A, Zhang Y. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: interactions between liver parenchymal and nonparenchymal cells. *BioMed research international*. 2016;2016.
11. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)–April 2022–AWMF-Registernummer: 021–025. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2022;60(09):1346-421.

12. Luci C, Bourinet M, Leclère PS, Anty R, Gual P. Chronic inflammation in non-alcoholic steatohepatitis: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:597648.
13. Luong XG, Stevens SK, Jekle A, Lin TI, Gupta K, Misner D, et al. Regulation of gene transcription by thyroid hormone receptor  $\beta$  agonists in clinical development for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *PloS one*. 2020;15(12):e0240338. Epub 2020/12/12.
14. Sinha RA, Bruinstroop E, Singh BK, Yen PM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypercholesterolemia: Roles of Thyroid Hormones, Metabolites, and Agonists. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2019;29(9):1173-91. Epub 2019/08/08.
15. Saponaro F, Sestito S, Runfola M, Rapposelli S, Chiellini G. Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TR $\beta$ ) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in medicine*. 2020;7:331. Epub 2020/08/01.
16. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nature reviews Endocrinology*. 2018;14(5):259-69. Epub 2018/02/24.
17. Ritter MJ, Amano I, Hollenberg AN. Thyroid Hormone Signaling and the Liver. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2020;72(2):742-52. Epub 2020/04/29.
18. Krause C, Grohs M, El Gammal AT, Wolter S, Lehnert H, Mann O, et al. Reduced expression of thyroid hormone receptor  $\beta$  in human nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrine connections*. 2018;7(12):1448-56. Epub 2018/11/30.
19. Sinha RA, You SH, Zhou J, Siddique MM, Bay BH, Zhu X, et al. Thyroid hormone stimulates hepatic lipid catabolism via activation of autophagy. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(7):2428-38. Epub 2012/06/12.
20. Alonso-Merino E, Martín Orozco R, Ruíz-Llorente L, Martínez-Iglesias OA, Velasco-Martín JP, Montero-Pedrazuela A, et al. Thyroid hormones inhibit TGF- $\beta$  signaling and attenuate fibrotic responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(24):E3451-60. Epub 2016/06/02.
21. Karim G, Bansal MB. Resmetirom: An Orally Administered, Smallmolecule, Liver-directed,  $\beta$ -selective THR Agonist for the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis. *TouchREVIEWS in endocrinology*. 2023;19(1):60-70. Epub 2023/06/14.
22. Madrigal Pharmaceuticals Inc. US prescribing information of REZDRIFRA (Stand der Information: 03/2024). 2024.
23. Hönes GS, Sivakumar RG, Hoppe C, König J, Führer D, Moeller LC. Cell-Specific Transport and Thyroid Hormone Receptor Isoform Selectivity Account for Hepatocyte-Targeted Thyromimetic Action of MGL-3196. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):13714.

24. Kumari A. Sweet Biochemistry: Remembering Structures, Cycles, and Pathways by Mnemonics. Chapter 2: Citric Acid Cycle: Traditional Krebs Cycle Recap. 2nd Edition ed: Academic Press; 2018.
25. Zisser A, Ipsen DH, Tveden-Nyborg P. Hepatic Stellate Cell Activation and Inactivation in NASH-Fibrosis—Roles as Putative Treatment Targets? Biomedicines. 2021;9(4):365.
26. Harrison SA, Ratziu V, Anstee QM, Noureddin M, Sanyal AJ, Schattenberg JM, et al. Design of the phase 3 MAESTRO clinical program to evaluate resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2024;59(1):51-63. Epub 2023/10/03.
27. Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. Mechanisms of Fibrosis Development in Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 2020;158(7):1913-28. Epub 2020/02/12.
28. 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.
29. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Madrigal Announces New Clinical Data Demonstrating Rezdiffra™ (resmetirom) Significantly Improved Multiple Noninvasive Tests and Portal Hypertension Risk in Patients with Compensated MASH Cirrhosis. 2025.
30. Alkhouri N, Taub R, Lu X, Pushkin R, Charlton MR, Moussa S, et al. Treatment with resmetirom for up to two years led to improvement in liver stiffness, fibrosis biomarkers, fibrosis scores and portal hypertension risk in 122 patients with compensated MASH cirrhosis. EASL 2025. 2025.