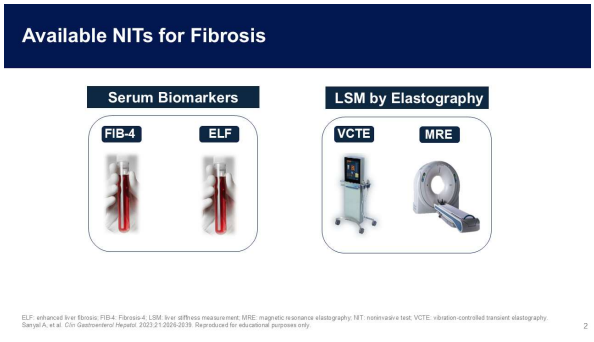
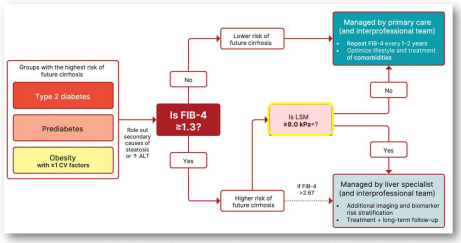
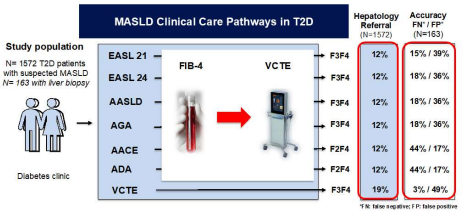
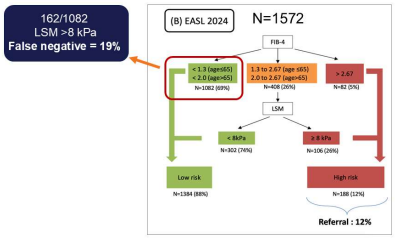
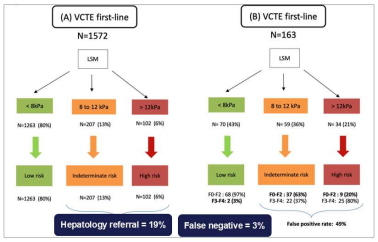
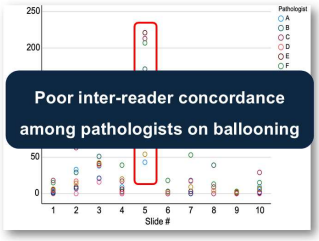
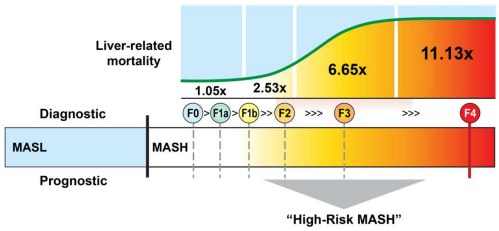
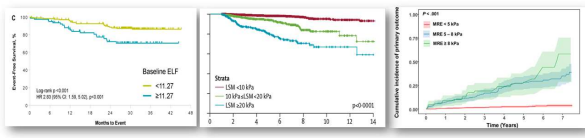
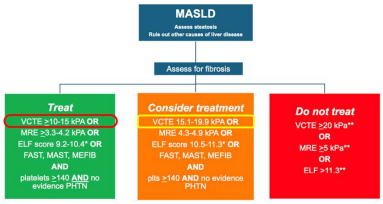
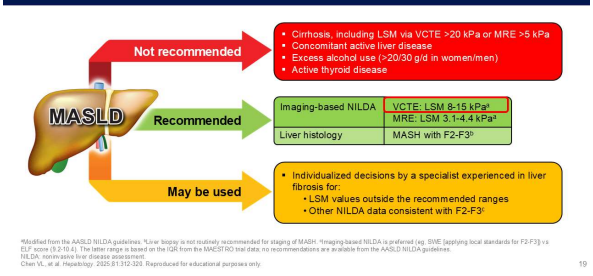
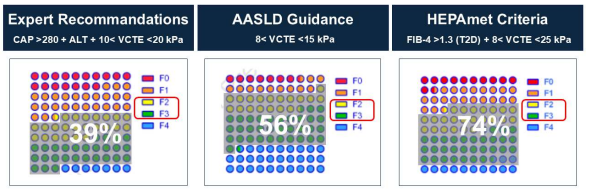
Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica

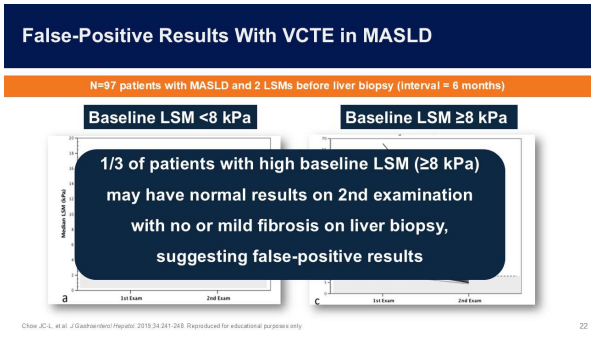
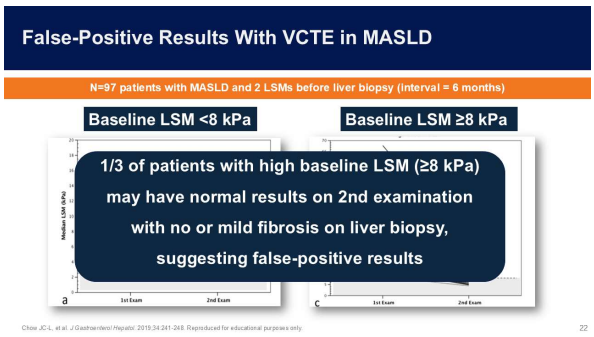
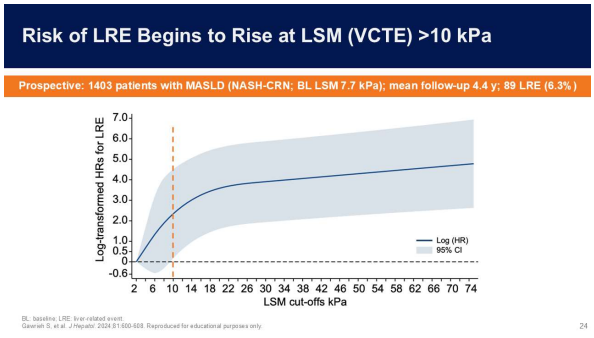
1.		**Meena Bansal, MD, FAASLD** Siamo lieti di avervi come partecipanti a questo simposio "Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica."
2.		Sono qui con i miei cari amici Lauren, un'amica del posto, e Frank dalla Germania. Sono Mina Bansal e mi trovo al Mount Sinai a New York.
3.		E ora passerò la parola al mio collega Laurent Castera, che ci parlerà dei NIT. **Prof. Laurent Castera, MD, PhD** Buongiorno. Buon pomeriggio!
4.		Grazie mille, Meena, per la gentile presentazione.
5.		Dunque, siete un pubblico molto esperto e avete molta familiarità con i NIT disponibili per la fibrosi. Ce ne sono molti in circolazione e questo è un argomento di notevole interesse. Quindi riassumerò brevemente i test più popolari e validati disponibili per il biomarcatore sierico FIB-4 ed ELF e per la misurazione della rigidità epatica mediante elastografia, VCTE, meglio conosciuta come FibroScan, ed elastografia a RM.

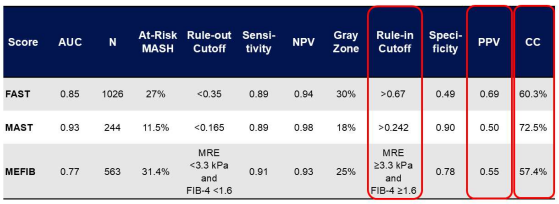
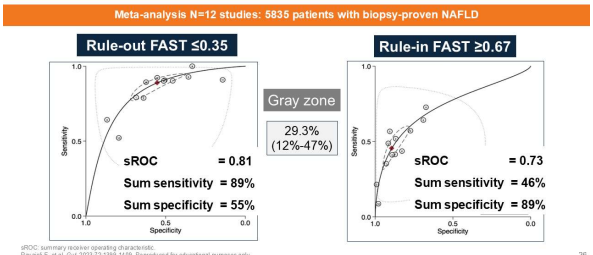
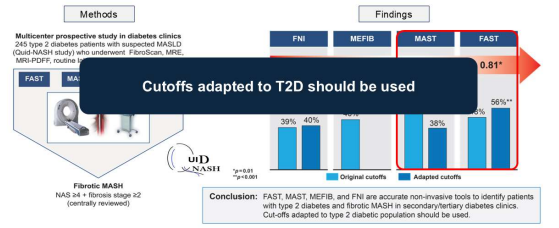
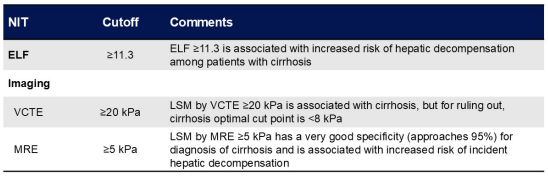
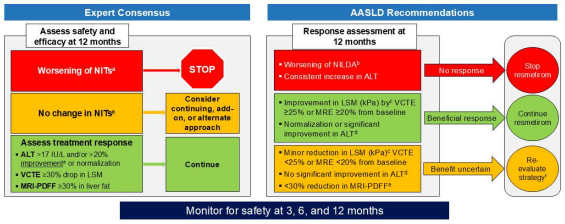
6.	**Composite Scores for At-Risk MASH** **FAST** = CAP + AST + LSM (VCTE) - Rule-in: ≥0.67 - Rule-out: ≤0.35 - Gray zone: 0.35-0.67 **MAST** = PDFF + AST + LSM (MRE) - Rule-in: >0.242 - Rule-out: <0.165 - Gray zone: 0.165-0.242 **MEFIB** = LSM (MRE) + FIB-4 - Rule-in: MRE ≥3.3 kPa + FIB-4 ≥1.6 - Rule-out: MRE <3.3 kPa + FIB-4 <1.6 - Gray zone: Neither rule-in nor rule-out	Esistono anche punteggi compositi per il rischio MASH perché i precedenti servono per misurare la fibrosi avanzata, il cosiddetto FAST, il MAST che è una copia e incolla del FAST mediante MRE invece della VCTE, e il metodo FIB-4 e MRE (MEFIB).
7.	**Outline** 1. Improving screening strategies to promote access to disease-specific therapy 2. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 3. Excluding patients who should not be treated (F4)	Ecco quindi lo schema generale: migliorare la strategia di screening per promuovere l'accesso a terapie specifiche per la malattia, selezionando i pazienti che dovrebbero essere trattati ed escludendo quelli che non dovrebbero essere trattati.
8.	**Screening for MASLD With Fibrosis in Primary Care** EASL AGA AACE/AA-SLD AASLD	Come potete vedere in questa diapositiva, tutto è iniziato in realtà con le linee guida EASL del 2021, quindi 4 anni fa, con un algoritmo sequenziale che iniziava con test semplici come FIB-4 e un secondo test specializzato, VCTE o ELF. E molte altre società, il che è un ottimo segno, hanno prodotto algoritmi simili, tra cui l'AGA e l'AASLD/AACE. E ultimo ma non meno importante, l'AASLD.
9.	**Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO** T2D or obesity + ≥1 cardiometabolic risk factor(s) or persistently elevated liver enzymes FIB-4* <1.3 1.3-2.67 >2.67 VCTE or alternative test*** <8.0 kPa ≥8.0 kPa Intensified management of comorbidities** Hepatology referral Re-assess FIB-4 every 1-3 years FIB-4 <1.3 FIB-4 ≥1.3	Si tratta delle note linee guida EASL-EASD-EASO, pubblicate ormai 1 anno fa. E fondamentalmente per la popolazione a rischio si inizia con un test semplice, il FIB-4. Se siamo al di sotto di 1.3, siamo al sicuro e non abbiamo bisogno di ulteriori valutazioni. Se siamo sopra 1.3, siamo di fronte a due situazioni: siamo nel mezzo quindi, o ripetiamo oppure passiamo direttamente al VCTE. Se il valore è superiore a 2.67, che nella popolazione generale rappresenta una piccola percentuale di pazienti, dal 3% al 5%, allora è possibile procedere direttamente con il referral epatologico nel secondo test.
10.	**6 International Guidelines Aligned!** aga EASL 2021 2024 AASLD MASLD F3F4 AACE American Diabetes Association	La buona notizia è che esistono 6 linee guida internazionali allineate. E questo significa semplicemente che il settore ha accettato di utilizzare i NIT nella pratica clinica.

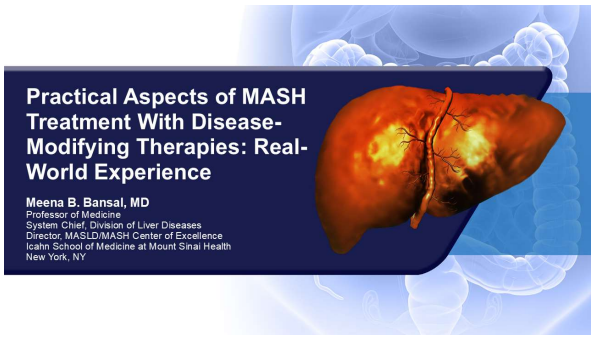
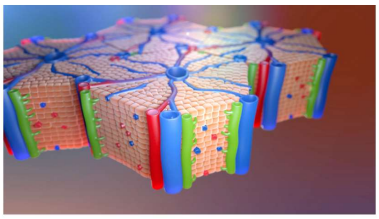
11.	**Simplifying Screening: Single FIB-4 Cutoff Strategy** 	Penso che dovremmo probabilmente optare per la semplicità, soprattutto quando si parla con medici di base che non hanno familiarità con i NIT e che non conoscono bene, come abbiamo sentito questa mattina, la MASLD. È più semplice utilizzare un unico valore soglia nell'assistenza primaria utilizzando il FIB-4 e, se il FIB-4 (queste sono le linee guida ADA, la versione ad oggi più recente) è superiore a 1.3, si può passare direttamente a un secondo test. E il più popolare è VCTE.
12.	**Comparison of 6 Algorithms in Diabetology Clinics** 	Vorrei semplicemente condividere questo recente articolo in stampa su *CGH* dal nostro gruppo. In un'ampia coorte di pazienti con diabete di tipo 2 visitati presso la clinica diabetologica, esaminiamo e confrontiamo i diversi algoritmi, come potete vedere, anche con endpoint diversi. In sostanza, in questa popolazione, il tasso di referral sarebbe circa del 12%, mentre nell'assistenza primaria sarebbe circa del 5%. Abbiamo anche testato in un sottogruppo con biopsia epatica i tassi di falsi negativi e falsi positivi. Come potete vedere, ci sono più falsi positivi che falsi negativi, indipendentemente dall'algoritmo utilizzato.
13.	**What Is the Best Strategy: Sequential Algorithm?** 	Ora, se guardiamo l'algoritmo EASD-EASL nella popolazione generale, è interessante notare che si ottiene circa il 20% di pazienti falsi negativi quando si utilizza solo il FIB-4. Se si guarda all'LSM, il 20% dei pazienti viene trascurato, il che non sorprende in questa popolazione in cui la probabilità pre-test è elevata.
14.	**What Is the Best Strategy: VCTE as First-Line?** 	Quindi, la strategia che abbiamo testato consiste nell'utilizzare direttamente la rigidità epatica come prima linea, e si può vedere che si aumenta il referral dal 12% al 19% e si riduce il tasso di risultati falsi negativi a scapito di un maggior numero di risultati falsi positivi.

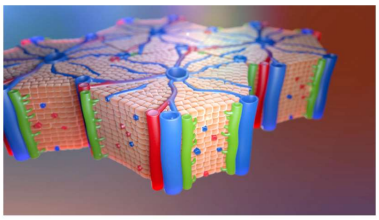
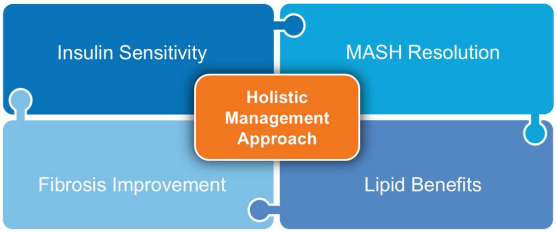
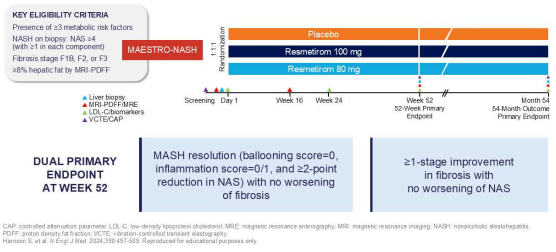
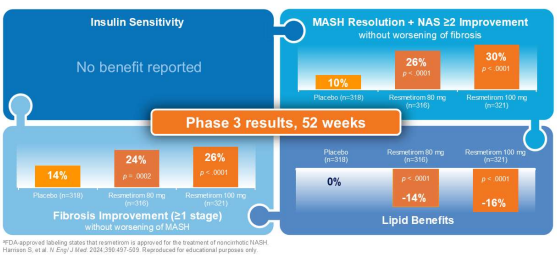
15.	**Target Population to Be Treated** 	Characteristics	MAESTRO-NASH (N=888)	ESSENCE (N=800)	 |---|---|---| | Age, mean (SD), y | 56 (11.5) | 56 (11.6) | | Female sex | [illegible] | [illegible] | | BMI, mean | [illegible] | [illegible] | | F3 | [illegible] | [illegible] | | FIB-4, mean | [illegible] | [illegible] | | ELF, mean | [illegible] | [illegible] | | CAP, mean (SD), dB/m | 346 (37) | 330 (45) | | LSM-VCTE, mean (SD), kPa | 13.3 (6.8) | 12.9 (7.2) | **Eligible Patients for MAESTRO-NASH:** **CAP** ≥280 dB/m and **LSM** ≥8.5 kPa and **platelets** ≥140 k/μL IQR: interquartile range. Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099. 13	Ora, come dovremmo selezionare i pazienti da trattare? Sono quelli con MASH con score F2 e F3. Vorrei solo ricordarvi la popolazione target da trattare nei 2 studi di fase 3 che sono stati pubblicati. Come potete vedere, le popolazioni sono molto simili in termini di età, equilibrio di genere e IMC. Quindi, tra il 34% e il 35%, la percentuale di F3 è di circa due terzi dei pazienti. Il FIB-4 è leggermente più alto nello studio ESSENCE. L'ELF è molto simile, così come il CAP e l'LSM, che è di circa 12-13 kPa. Questi sono valori medi. Il CAP è compreso tra 330 e 350 dB/m. Ricordo che i pazienti idonei per lo studio MAESTRO-NASH dovevano avere un CAP superiore a 280 dB/m e rigidità epatica, quindi erano già stati selezionati in base a rigidità epatica superiore a 8.5 kPa. Inoltre, la conta piastrinica doveva essere superiore a 140 k/μL.
16.	**Is Diagnosing MASH Relevant?**  **Poor inter-reader concordance among pathologists on ballooning** Brunt EM, et al. *J Hepatol*. 2022;76:1030-1041. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only. 14	Una domanda che ci poniamo nella nostra pratica clinica è quanto sia rilevante la diagnosi di MASH. Come sapete, infatti, in questo importante studio si riscontra una scarsa concordanza tra gli osservatori per quanto riguarda le diagnosi di MASH, in particolare per il ballooning. Ora, naturalmente, abbiamo abbandonato la biopsia epatica dopo l'approvazione del resmetirom negli Stati Uniti, ma non sono sicuro che sarebbe stato, diciamo, facile convincere il nostro collega diabetologo a effettuare lo screening per la MASH e la biopsia epatica.
17.	**Prognostic Is Not Related to MASH but to Fibrosis**  MASL, metabolic dysfunction-associated steatotic liver; NAS: NAFLD activity score. Taylor RS, et al. Gastroenterology. 2020;158:1611-1625.e12. Reproduced for educational purposes only. 15	E in realtà la prognosi non è correlata alla MASH, ma alla fibrosi. Conoscete tutti molto bene questa meta-analisi, quindi per questioni di tempo la salterò.
18.	**NITs Have Suboptimal Performance for MASH but High Performance for Fibrosis** | NIT	Endpoint	Studies, n	Patients, n	AUROC (95% CI) | |---|---|---|---|---| | VCTE | MASH | 2 | 192 | 0.65-0.74[a] | | MRE | | 4 | 224 | 0.83[a] | | cT1 | | 5 | 543 | 0.78 | | VCTE | F2F3F4 | 37 | 2763 | 0.85 (0.80-0.87) | | MRE | | 7 | 798 | 0.92 (0.90-0.94) | | VCTE | F3F4 | 44 | 4219 | 0.85 (0.83-0.87) | | MRE | | 7 | 798 | 0.92 (0.90-0.94) | [a]Unreliable. AUROC: area under the receiver operating characteristic. Bazbi G, et al. *Liver Int*. 2019;39:1521-1534. Anderssen A, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2451-2461.e3. Selvaraj EA, et al. *J Hepatol*. 2021;75:770-785. Liang J-Y, et al. *J Hepatol*. 2023;79:592-604. 16	Questa tabella riassume il fatto che i NIT emergenti hanno prestazioni non ottimali per la MASH, ma elevate per la fibrosi. Come potete vedere, per F2/F3/F4 e F3/F4 abbiamo un numero elevato di studi e pazienti e buoni AUROC.

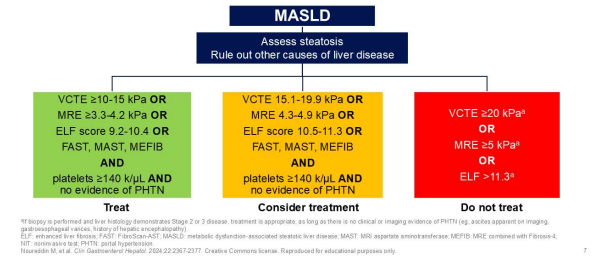
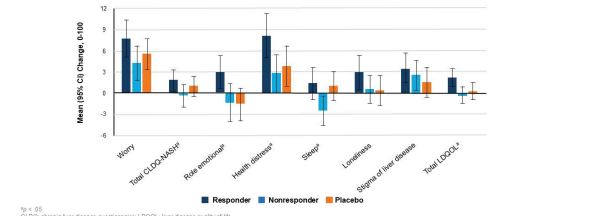
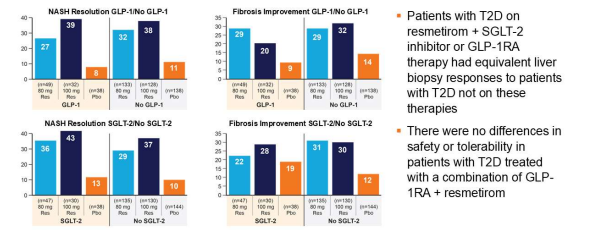
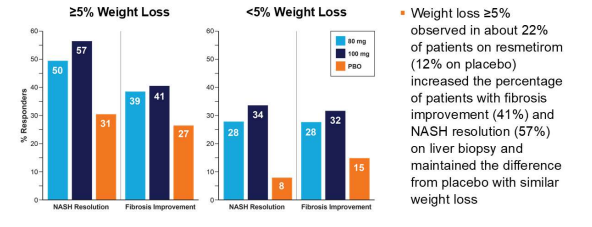
19.	**ELF, VCTE, and MRE Predict Liver-Related Outcomes** ELF VCTE MRE 	Un altro punto importante è il fatto che tutti questi test predicono esiti correlati al fegato. E ora disponiamo di diversi studi, comprese meta-analisi per ciascuno dei test.
20.	**Proposed Algorithm for Selecting Patients for Treatment Using NITs: Expert Consensus** 	Questa è la famosa diapositiva relativa al consenso degli esperti e all'algoritmo proposto per la selezione mediante NIT dei pazienti da trattare. Immagino che la conosciate tutti molto bene, quindi non mi soffermerò troppo sui dettagli. Mi soffermerò maggiormente sulla descrizione dei dati più recenti. Esaminiamo l'applicazione nella pratica clinica reale. Secondo gli esperti guidati da Mazen Noureddin, la popolazione da trattare è quella con rigidità epatica superiore a 10-15 kPa. Tuttavia, si potrebbe prendere in considerazione il trattamento fino a 20 kPa, escludendo la cirrosi. È possibile utilizzare la MRE, il punteggio ELF e anche il FAST.
21.	**Proposed Algorithm for Selecting Patients for Treatment Using NITs: AASLD Guidance** 	Questa è la guida AASLD. Vorrei richiamare la vostra attenzione su ciò che è scritto in verde. Il limite è leggermente diverso da 8 a 15 kPa. Ma in realtà è possibile trattare fino a 20 kPa, come indicato dal consenso degli esperti.
22.	**Application in a Real-Life Cohort Patients With MASLD F2/F3** Multicenter Spanish cohort: 1,281 patients with biopsy-proven MASLD; 38% with MASLD F2/F3 	Vediamo ora come funziona in una coorte reale. Questo è un articolo in stampa su *CGH*. È stato pubblicato online un paio di giorni fa. È interessante perché si tratta di un'ampia coorte multicentrica spagnola condotta da Manuel Romero Gomez. Quasi 1300 pazienti con MASLD confermata da biopsia, di cui il 38% con MASLD con F2/F3. Attenzione: l'endpoint non è la MASH, ma la MASLD con F2/F3. Se si utilizza la MASH, si perderà circa il 10% di questi pazienti, che arriverà al 25%. Quindi, se si guarda alla raccomandazione degli esperti, che non ho menzionato, gli esperti utilizzano i criteri di MAESTRO-NASH. CAP superiore a 280 dB/m, ALT superiore a 20 IU/L nei maschi e 17 IU/L nelle femmine e VCTE tra 10 e 20 kPa. Quindi, se si guarda alla distribuzione della fibrosi e a quanti pazienti è possibile individuare

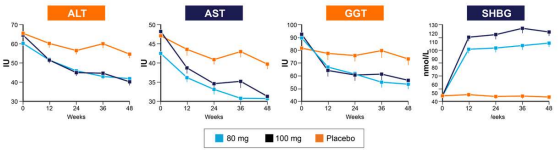
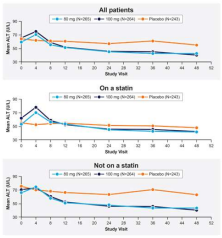
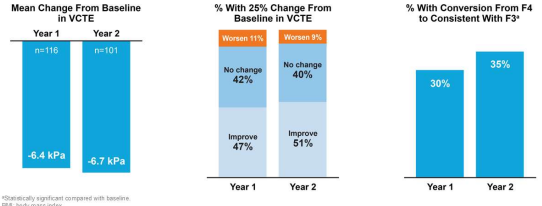
		utilizzando questo metodo, se ne individuano il 40%, quindi meno del 50% dei pazienti che sarebbero idonei. Ora, considerando la guida AASLD, ma hanno preso 15 e non 20 kPa, si arriva al 56%. E gli autori del gruppo HEPAmet propongono di combinare il FIB-4 e la presenza non di diabete e VCTE, ma di espansione. Passano da 8 a 25 kPa e si arriva al 74%. Non dimenticate che si tratta del 74% del 38%. Quindi, alla fine dei conti, non è poi così tanto. Il messaggio è quindi questo: è interessante, ma non è ottimale.
23.		Vorrei inoltre richiamare la vostra attenzione sui risultati falsi positivi della VCTE nei pazienti affetti da MASLD, soprattutto con valori superiori a 8 kPa. Questo è uno studio del gruppo di Vincent Wong, 100 pazienti affetti da MASLD e 2 biopsie epatiche. E prima e dopo la biopsia epatica. C'è stato un intervallo di 6 mesi. E come potete vedere, quelli con un valore basale superiore a 8 kPa, hanno un calo nella seconda misurazione. Il messaggio è che un gruppo di pazienti con rigidità epatica superiore a 8 kPa può avere risultati normali al secondo esame, con fibrosi assente o lieve alla biopsia epatica, il che suggerisce risultati falsi positivi.
24.		Si tratta di uno studio vecchio, ma che mostra la portata del problema, il più grande studio mai realizzato, con oltre 10.000 esami. L'obesità è associata a un alto tasso di fallimento e a un tasso affidabile di rigidità epatica. Lo sappiamo questo.
25.		Un altro punto importante riguardo al valore soglia è che sappiamo che 10 kPa è davvero il punto di svolta per il verificarsi di eventi correlati al fegato.

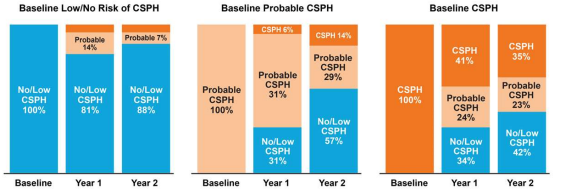
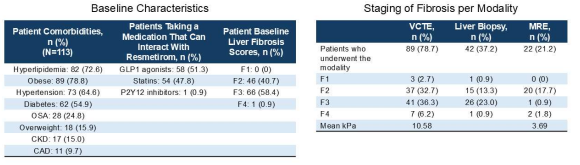
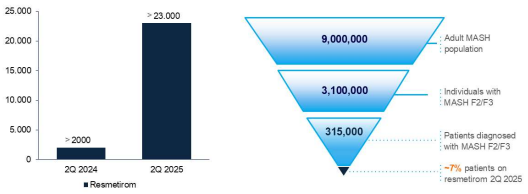
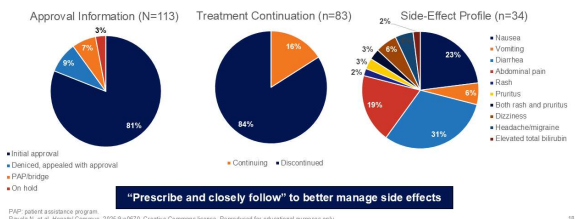
26.	**Composite Scores for At-Risk MASH: Summary of Performance**  AUC: area under the curve; CC: correctly classified; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value. Stern C, Castera L. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(suppl):S196-S209. 25	Quindi, punteggio composito. Sarò breve. Questa è solo una tabella che riassume i risultati del test iniziale e, come potete vedere, alla fine il 57-70% dei pazienti viene classificato correttamente utilizzando questi test.
27.	**FAST Is the Most Validated**  sROC: summary receiver operating characteristic. Ravaioli F, et al. *Gut*. 2023;72:1399-1409. Reproduced for educational purposes only. 26	Il FAST è di gran lunga il metodo più validato. Questa è una meta-analisi che mostra che c'è una zona grigia intorno al 30%.
28.	**Don't Forget Comorbidities: T2D**  FNI: fibrotic NASH index; MRI: magnetic resonance imaging. Castera L, et al. *J Hepatol*. 2024;81:155-166. Reproduced for educational purposes only. 27	E non dimenticare il contesto d'uso e la comorbilità. Ciò riguarda i pazienti con diabete di tipo 2 della coorte QUID-NASH. Se si osserva la percentuale di pazienti classificati correttamente in base al valore soglia originale, si nota che MAST ha superato FAST. Se si utilizza il valore soglia adattato alle popolazioni, FAST supera MAST.
29.	**Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis**  Rinella ME, et al. *Hepatology*. 2023;77:1797-1835. 29	Quindi chi non dovrebbe essere trattato? Abbiamo un valore soglia ben consolidato con ELF VCTE, che ho già menzionato, e 5 kPa per MRE, 11.3 per ELF.
30.	**Patient Follow-Up Using NITs**  ALT improvement should be accompanied by improvement in imaging (VCE reduction in MRI-PDFF). If no improvement in ALT, >50% reduction in PDFF can still be predictive of response. VCTE alone may be inadequate to assess treatment response. Varies based on the same imaging or blood-based markers used to determine treatment eligibility. LSM improvement thresholds of VCTE ≥25% or MRE ≥20% are based on assay characteristics and not specifically validated for clinical diagnosis of intervention-treated patients. There are currently no comparable data to determine response in biopsy-based NILDA. Applies to patients with elevated ALT at baseline. For specific ALT response cutoffs are available from the ELASTIC trial. MRI-PDFF reduction by ≥30% does not necessarily correlate with histologic response. Options may include re-optimizing lifestyle interventions and considering other therapy, with or without stopping resmetirom. Noureddin M, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:2367-2377. Creative Commons license. Chen VL, et al. *Hepatology*. 2025;81:312-328. Reproduced for educational purposes only. 30	E poi, naturalmente, nei prossimi interventi parleremo dell'uso del trattamento nella pratica clinica. Ma se si verifica un peggioramento in un NIT, è necessario interrompere il trattamento. Altrimenti si continua.

31.	**Conclusions** ▪ Staged application of available NITs helps to rule-out patients who are unlikely to have significant disease • FIB-4 followed by a second NIT (eg, FibroScan, ELF, or MRE) • 6 international guidelines aligned ▪ NITs are the new standard for selecting patients with non-cirrhotic MASLD (F2-F3) for pharmacologic therapies • VCTE is most widely available and validated NIT • Optimal lower cutoff requires further validation in real-life cohorts • Patients with VCTE >20 kPa should not be treated • Do not hesitate to repeat VCTE if the patient has a high BMI (false-positive results) 31	Quindi, in conclusione, l'applicazione graduale dei NIT disponibili aiuta a escludere i pazienti che probabilmente non presentano una malattia significativa. FIB-4 seguito da un secondo NIT, 6 linee guida internazionali allineate. I NIT rappresentano il nuovo standard per la selezione dei pazienti affetti da MASLD non cirrotica da sottoporre a trattamento. La VCTE è il NIT più ampiamente disponibile e validato. Il valore soglia inferiore ottimale richiede un'ulteriore validazione in coorti reali. I pazienti con rigidità epatica rilevata da VCTE superiore a 20 kPa non devono essere trattati e non esitate a ripetere il test se il paziente ha un IMC elevato, che è un fattore importante per i risultati falsi positivi. Grazie mille per l'attenzione.
32.		**Meena Bansal, MD, FAASLD** Quindi mi concentrerò sugli aspetti pratici del trattamento della MASH con terapie modificanti la malattia, nell'esperienza pratica che abbiamo ora negli Stati Uniti.
33.	**Current and Emerging THR-β Agonists** Drug / Study Stage / Endpoints Resmetirom — FDA conditional approval, Phase 3, Biopsy-confirmed MASH (N=966) — Dual primary endpoint at 52-week: • MASH resolution with no worsening of fibrosis • ≥1-stage improvement in fibrosis with no worsening of NAS VK2809 — Phase 2, Biopsy-confirmed MASH (N=248) — 12-week reduction of liver fat content; 52-week biopsy data presented at AASLD TERN-501 — Phase 2, Presumed MASH (N=162) — 12-week reduction of liver fat content; Results available* ALG-055009 — Phase 2, Presumed MASH (N=100) — 12-week reduction of liver fat content; Data presented at AASLD TLM 2024 *No longer in development. AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; FDA: US Food and Drug Administration; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; NAS: nonalcoholic fatty liver disease activity score; THR: thyroid hormone receptor; TLM: The Liver Meeting; Harrison S, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509; Loomba R, et al. The Liver Meeting 2024. Abstract 5016; ClinicalTrials.gov. NCT04173886; ClinicalTrials.gov. NCT05415722; ClinicalTrials.gov. NCT06342947. 2	Come sappiamo, sono in fase di studio diversi agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo. Resmetirom, ovviamente, è la prima e unica terapia approvata dalla FDA. Ma sappiamo che esistono altri agenti come Viking e Aligos, ora vi citerò i loro dati presentati al convegno sul fegato dello scorso autunno.
34.	**THR-β Agonists: Mechanism of Action**  3	Quindi questo è solo un video che illustra il meccanismo di base del funzionamento degli agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo.

35.	**THR-β Agonists: Mechanism of Action** 	**[Video]** Gli agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo, o agonisti del THR-β, sono piccole molecole progettate per agire specificamente nel fegato. Questi agenti entrano nel nucleo all'interno dell'epatocita e si legano al THR-β per attivare l'espressione del gene bersaglio, che media diverse vie metaboliche. Innanzitutto, la mitofagia potenziata rimuove i mitocondri danneggiati, mentre la biogenesi mitocondriale genera nuovi organuli. Allo stesso tempo, la riduzione delle forme reattive dell'ossigeno, o ROS (Reactive Oxigen Species), limita il danno mitocondriale e l'accumulo di lipidi a catena lunga tossici. Infine, l'aumento della lipofagia genera acidi grassi liberi che vengono poi trasportati nei mitocondri per produrre ATP tramite la β-ossidazione. Il trattamento complessivo con l'agonista del THR-β è efficace nel ridurre il contenuto di grasso epatico e la fibrosi.
36.	**Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH** 	**Meena Bansal, MD, FAASLD** Perfetto! Quindi, quando pensiamo alla gestione dei pazienti affetti da MASH, dobbiamo adottare un approccio olistico. Sebbene in quanto epatologi siamo molto interessati alla risoluzione della MASH e al miglioramento della fibrosi, dobbiamo riconoscere che la causa principale di morte in questi pazienti è di natura cardiovascolare. Quindi l'ideale sarebbe vedere anche benefici sui lipidi e un miglioramento nella sensibilità all'insulina.
37.	**Resmetirom: Phase 3 Program** 	Quindi penso che tutti conoscano bene il programma registrativo di resmetirom, lo studio di fase 3 che prevedeva una biopsia a 52 settimane. Considerando il doppio endpoint primario costituito dalla risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi o dal miglioramento della fibrosi di 1 stadio senza peggioramento della MASH.
38.	**Resmetirom[a]: THR-β, Oral, Once Daily** 	I dati rivelano che si è verificato un miglioramento della MASH in circa il 38% dei pazienti, il 30% rispetto al 10% del placebo. Una riduzione di circa il 16% dell'LDL. È stato riscontrato un miglioramento della fibrosi nel 26% dei soggetti rispetto al 14% del placebo, mentre non è stato segnalato alcun beneficio sulla sensibilità all'insulina.

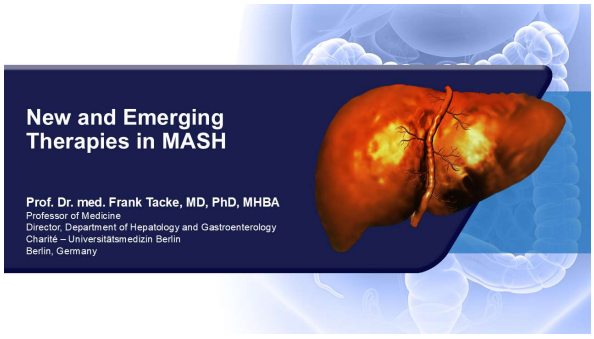
39.	**Expert Consensus Algorithm for Patient Selection Using NITs** 	Laurent lo ha già mostrato. Questo era il consenso degli esperti. Fondamentalmente, questi criteri si basavano sui criteri dei pazienti effettivamente coinvolti nello studio MAESTRO-NASH. Ecco da dove provengono questi intervalli. Il kPa mediano era di circa 12 entro un intervallo IQR compreso tra 10 e 15.
40.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL)** Improved HRQOL with improvement of fibrosis or resolution of MASH with resmetirom at week 52 	Quindi sia la FDA che l'EMA sono interessate a sapere come stanno i pazienti. Giusto. Come stanno? Si trattava di uno studio sulla qualità della vita condotto dal gruppo di Zobair, in cui è stato dimostrato che il miglioramento di molti parametri della qualità della vita era maggiore nei soggetti che presentavano un miglioramento istologico, sia in termini di fibrosi che di risoluzione della MASH.
41.	**GLP-1RA and SGLT-2 Inhibitor Therapy: No Impact on Biopsy Responses to Resmetirom**  ▪ Patients with T2D on resmetirom + SGLT-2 inhibitor or GLP-1RA therapy had equivalent liver biopsy responses to patients with T2D not on these therapies ▪ There were no differences in safety or tolerability in patients with T2D treated with a combination of GLP-1RA + resmetirom	Ora, nello studio MAESTRO-NASH, ai pazienti è stato consentito di assumere GLP-1, con un dosaggio da 1 mg, ma non dovevano avere alcuna perdita di peso significativa nei 6 mesi precedenti la biopsia al basale. Ciò dimostra che non vi è stata alcuna differenza nelle risposte alla biopsia dei pazienti, indipendentemente dal fatto che assumessero GLP-1RA o SGLT2. Non sono state riscontrate differenze nemmeno in termini di sicurezza o tollerabilità.
42.	**Liver Biopsy Responses: Impact of Weight Loss**  ▪ Weight loss ≥5% observed in about 22% of patients on resmetirom (12% on placebo) increased the percentage of patients with fibrosis improvement (41%) and NASH resolution (57%) on liver biopsy and maintained the difference from placebo with similar weight loss	D'altro canto, una volta arruolati nello studio al basale, i pazienti venivano sottoposti alla biopsia basale se perdevano peso. E questo era indipendente dal GLP-1, se perdevano più del 5% del loro peso al basale, cosa che è stata osservata in circa 22 pazienti trattati con resmetirom, rispetto al 12% del placebo. Si è registrato un aumento della percentuale di pazienti con miglioramento della fibrosi, ora in aumento al 41%, e una risoluzione della MASH in aumento al 57%. Ciò dimostra che i cambiamenti nella dieta e nello stile di vita durante la terapia avranno comunque un effetto benefico o aggiuntivo.

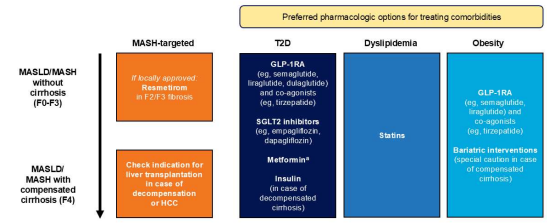
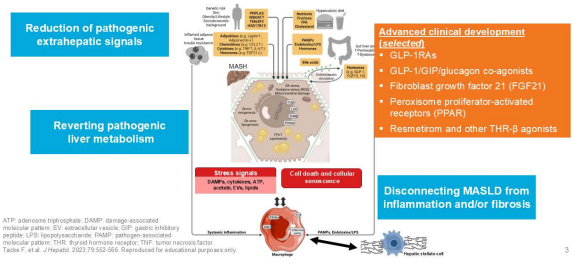
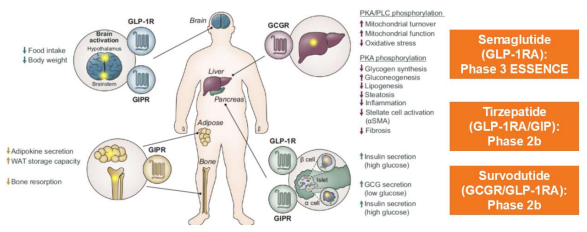
43.	**Change From Baseline in Liver Enzymes[a] and SHBG** ▪ Significant reduction of liver enzymes relative to placebo, both percentage change and absolute reduction ▪ Associated with the biomarker SHBG that increases in proportion to resmetirom reflecting target engagement (exposure)  [a]Evaluated in patients with baseline ALT >35 IU. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; SHBG: sex hormone-binding globulin. Harrison S, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only.	Nei pazienti che presentavano livelli elevati di ALT al basale, si può osservare che quelli trattati con resmetirom hanno registrato una riduzione dei livelli di ALT, AST e GGT, mentre la globulina legante gli ormoni sessuali riflette semplicemente l'aderenza al trattamento e il coinvolgimento del target.
44.	**Initial Transient Increases in ALT Associated With Statin Use** ▪ 49% statin use ▪ 98% in current recommended dose • Rosuvastatin 20 mg • Atorvastatin 40 mg ▪ Patients taking a statin had lower baseline ALT levels than patients not taking a statin • Transient increases to approximately 1.3x baseline in week 4 were observed in patients taking resmetirom and a statin • No significant elevations were observed in patients taking resmetirom but no statin • ALT levels improved relative to baseline over time in patients on resmetirom vs placebo, independent of statin use  Baum S, et al. The Liver Meeting. Abstract 3213. Reproduced for educational purposes only.	Ora, circa la metà dei pazienti che hanno preso parte allo studio assumeva una statina. Assumevano le dosi raccomandate. Circa il 98% assumeva le dosi raccomandate di rosuvastatina 20 mg e atorvastatina 40 mg. Quindi, quando si osserva il grafico in alto e si considerano tutti i pazienti, si nota un leggero aumento degli enzimi epatici alla Settimana 4. E poi tutti questi risultati sono addirittura inferiori al placebo. Ma quando separiamo i dati dei pazienti in terapia con statine da quelli che non assumevano statine, si può vedere che tale picco si riscontra solo nei pazienti che assumono statine come terapia basale. E questo è importante perché è necessario avvisare i pazienti in anticipo che questi valori potrebbero aumentare e non pensare prematuramente che si tratti di qualcosa di preoccupante, perché i valori torneranno a scendere.
45.	**Resmetirom: Phase 3 Safety Results** | Patients (%)	Placebo (n=321)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323) | |---|---|---|---| | ≥1 AE | 298 (92.8) | 296 (91.9) | 296 (91.6) | | Grade 1: mild | 77 (24.0) | 73 (22.7) | 66 (20.4) | | Grade 2: moderate | 169 (52.6) | 180 (55.9) | 183 (56.7) | | Grade ≥3: severe | 52 (16.2) | 43 (13.4) | 47 (14.6) | | ≥1 TEAE | 88 (27.4) | 124 (38.5) | 134 (41.5) | | ≥1 Serious AE | 37 (11.5) | 35 (10.9) | 41 (12.7) | | AE leading to discontinuation | 11 (3.4) | 9 (2.8) | 25 (7.7) | | Death | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.6) | | AEs affecting >10% of patients in any group | | | | | **Diarrhea** | **50 (15.6)** | **87 (27.0)** | **108 (33.4)** | | COVID-19 | 66 (20.6) | 69 (21.4) | 54 (16.7) | | **Nausea** | **40 (12.5)** | **71 (22.0)** | **61 (18.9)** | | Arthralgia | 40 (12.5) | 48 (14.9) | 35 (10.8) | | Back pain | 38 (11.8) | 35 (10.9) | 27 (8.4) | | Urinary tract infection | 27 (8.4) | 33 (10.2) | 27 (8.4) | | Fatigue | 28 (8.7) | 33 (10.2) | 26 (8.0) | | Pruritus | 22 (6.9) | 26 (8.1) | 37 (11.5) | | Vomiting | 17 (5.3) | 28 (8.7) | 35 (10.8) | AE: adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event. Harrison S, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only.	Per quanto riguarda gli effetti collaterali, sappiamo che diarrea e nausea sono stati gli effetti collaterali predominanti. Tendono a manifestarsi entro le prime 4 settimane, ma poi si risolvono entro 12 settimane.
46.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH** **Compensated Cirrhosis 2-Year Results** Open-label 80-mg resmetirom in cirrhosis: N=180 compensated MASH-cirrhosis (n=122 at year 2) ~62 years, BMI ~34 kg/m², platelets ~125 x 10⁹/L  ˢStatistically significant compared with baseline. BMI: body mass index. Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Abstract LBO-002.	Questi sono i dati presentati all'EASL. Si trattava di pazienti affetti da cirrosi compensata. Erano nello studio in aperto di 80 mg. Come si può vedere, l'IMC medio era di circa 34 kg/m^2 e la conta piastrinica era di circa 125 k/µL. Quindi un gruppo piuttosto avanzato. Osservando la variazione media rispetto al valore basale della VCTE, si può notare una riduzione di circa 6.5 kPa. E quando si esamina questo tipo di parametro in coloro che hanno avuto almeno un cambiamento del 25% rispetto alla loro VCTE al basale, che è ciò che le raccomandazioni ASLD suggeriscono in termini di risposta al trattamento, si può vedere che quasi la metà ha avuto un miglioramento nella loro VCTE al basale,

		raggiungendo quella soglia del 25%, e circa il 40% non ha avuto alcun cambiamento. Se si considera la percentuale di pazienti passati da F4 a F3, ovvero con una kPa coerente con F3, definito come inferiore a 15 kPa, si può notare che il 30% e fino al 35% dei pazienti ha raggiunto tale parametro.
47.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH (cont)** **Compensated Cirrhosis 2-Year Results**  CSPH: clinically significant portal hypertension. Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Abstract LBO-002.	Concentrandoci ora a destra, ovvero su coloro che presentavano un'ipertensione portale clinicamente significativa in base ai criteri di Baveno al basale, possiamo notare che c'è uno spostamento. Quindi ora solo il 41% e poi il 35% presentano ancora un'ipertensione portale clinicamente significativa, mentre molti pazienti (oltre la metà ormai) sono passati a un gruppo a rischio più basso. Mentre attendiamo i risultati di questi studi, penso che questi siano dati molto incoraggianti.
48.	**Real-World Experience With Resmetirom** **Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment** Baseline Characteristics Staging of Fibrosis per Modality  CAD: coronary artery disease; CKD: chronic kidney disease; GLP: glucagon-like peptide; OSA: obstructive sleep apnea. Shuaib S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only.	Gli effetti collaterali e il profilo di sicurezza nei pazienti affetti da cirrosi non erano poi così diversi da quelli osservati nei pazienti affetti da fibrosi F2 e F3. Inoltre non si sono verificati eventi avversi gravi correlati al farmaco in studio.
49.	**Current Utilization of Disease-Directed Therapy in the United States** **~7% of eligible patients with MASH are receiving treatment with resmetirom**  Fortan Claims Data; Clearview Analysis; figure adapted for educational purposes only from Fishman J, et al. *Adv Ther*. 2024;41:4172-4190.	E ora qual è stata la nostra esperienza finora negli Stati Uniti? Sappiamo quindi che abbiamo ottenuto l'approvazione nel secondo trimestre del 2024. E ora ci sono oltre 23.000 pazienti negli Stati Uniti che sono attualmente in terapia. Considerando i circa 300.000 pazienti idonei a cui è stata diagnosticata la MASH, circa il 7% è attualmente in trattamento con resmetirom.
50.	**Early Experience With Resmetirom** **"Prescribe and forget" is associated with a high discontinuation rate due to side effects**  PAP: patient assistance program. Ravala N, et al. *Hepatol Commun*. 2025;9:e0670. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.	E quindi, qual è stata la nostra esperienza nell'ottenere queste approvazioni? Si tratta di uno studio condotto nel mondo reale dal gruppo IU, in cui si può vedere che l'approvazione iniziale è stata dell'81%, mentre quelle che sono state inizialmente rifiutate e poi approvate sono state circa il 9%. Quindi, circa il 90% dei pazienti per i quali è stata effettuata una prescrizione, è riuscito a ottenerla. Per quanto riguarda la continuazione del trattamento a 3 mesi, si può vedere che l'84% continua la terapia, mentre il 16% la interrompe a causa del profilo di effetti collaterali mostrato a destra, principalmente nausea, vomito, diarrea e dolore addominale. In parte si tratta di educare il paziente fin dall'inizio ad aspettarsi questi effetti

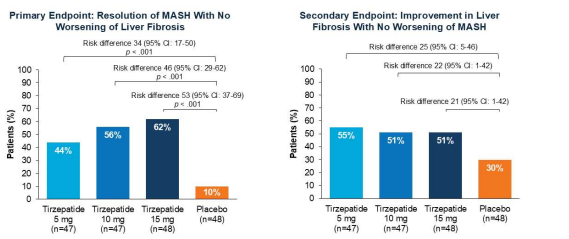
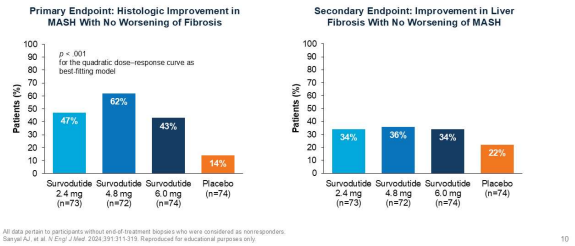
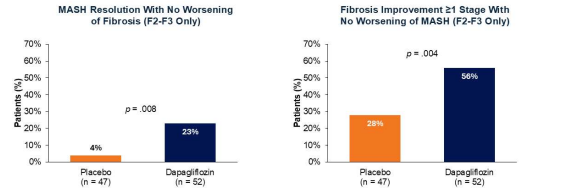
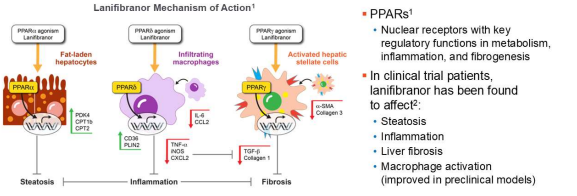
		collaterali e a cercare di superarli, perché sappiamo che se riusciamo a superarli e a gestirli, col tempo miglioreranno.
51.	**Real-World Experience With Resmetirom** Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment Baseline Characteristics Patient Comorbidities, n (%) (N=113): Hyperlipidemia: 82 (72.6); Obese: 89 (78.8); Hypertension: 73 (64.6); Diabetes: 62 (54.9); OSA: 28 (24.8); Overweight: 18 (15.9); CKD: 17 (15.0); CAD: 11 (9.7) Patients Taking a Medication That Can Interact With Resmetirom, n (%): GLP1 agonists: 58 (51.3); Statins: 54 (47.8); P2Y12 inhibitors: 1 (0.9) Patient Baseline Liver Fibrosis Scores, n (%): F1: 0 (0); F2: 46 (40.7); F3: 66 (58.4); F4: 1 (0.9) Staging of Fibrosis per Modality VCTE, n (%); Liver Biopsy, n (%); MRE, n (%) Patients who underwent the modality: 89 (78.7); 42 (37.2); 22 (21.2) F1: 3 (2.7); 1 (0.9); 0 (0) F2: 37 (32.7); 15 (13.3); 20 (17.7) F3: 41 (36.3); 26 (23.0); 1 (0.9) F4: 7 (6.2); 1 (0.9); 2 (1.8) Mean kPa: 10.58; ; 3.69 CAD: coronary artery disease; CKD: chronic kidney disease; GLP: glucagon-like peptide; OSA: obstructive sleep apnea. Shuaibi S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only.	Questo è stato oggetto di un altro studio retrospettivo basato sull'esperienza reale che ha preso in esame 113 pazienti. Come potete vedere, circa il 50% era in terapia con GLP-1. Circa il 50% assumeva statine ed era allo stadio [F2-F3]. La fibrosi epatica è stata classificata mediante VCTE, biopsia epatica o MRE. E come potete vedere, il valore medio in kPa per la VCTE era di circa 10.5, mentre per la MRE era di circa 3.7.
52.	**Real-World Experience With Resmetirom (cont)** Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment Tolerability 1 Month: 5% Taking, 95% Not taking 3 Month: 14% Taking, 86% Not taking Reported AE 3%, 17%, 40%, 40% Nausea/vomiting Diarrhea Abdominal pain Hepatotoxicity No reported dizziness, cholecystitis, pancreatitis, or deaths Shuaibi S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only.	In modo molto simile all'altro studio, il 95% dei pazienti continuava ad assumere il farmaco dopo un mese, percentuale che è scesa all'86%. Quindi il tasso di interruzione del trattamento è stato del 14-15%, molto simile. Anche in questo caso, l'educazione del paziente è fondamentale per ridurre al minimo tale percentuale. Anche in questo caso gli effetti collaterali erano principalmente gastrointestinali.
53.	**Real-World Experience With Resmetirom (cont)** Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment Liver Function Tests Mean (IU/L) 40,15; 49,96; 83,04 46,76; 59,71; 82,43 36,15; 45,38; 81,33 Baseline; 1 Month; 3 Months AST; ALT; ALP ALP: alkaline phosphatase. Shuaibi S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only.	E quando si esaminano i test di funzionalità epatica al basale e poi a 3 mesi, si può notare una riduzione di AST e ALT.
54.	**VK2809: THR-β Oral, Once Daily or Once Every Other Day** Insulin Sensitivity No benefit reported MASH Resolution without worsening of fibrosis 29%; 71%; 65%; 63%; 75% Phase 2b results, 52 weeks Triglycerides -4%; -8%; -31%; -17%; -34% Lipid Benefits 34%; 57%; 44%; 52%; 57% Fibrosis Improvement (≥1 stage) without worsening of MASH QD: once daily; QOD: once every other day. Loomba R, et al. The Liver Meeting 2024. Abstract 5016.	Questo per quanto riguarda gli altri agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo che sono in fase di sviluppo. Questi erano i dati Viking presentati al Convegno sul fegato. E si può osservare nuovamente una risoluzione della MASH su tutta la linea, un tasso di risposta al placebo leggermente più elevato, un miglioramento dei benefici lipidici e un miglioramento della fibrosi con le dosi da 5 mg e 10 mg a giorni alterni.
55.	**ALG-055009: THR-β Oral, Once Daily** Insulin Sensitivity No benefit reported Liver Fat Reduction ≥30% 10%; 28%; 33%; 70%; 59% Phase 2a results, 12 weeks LDL-C -4%; -12%; -5%; -16%; -12% Lipid Benefits No benefit reported Fibrosis Improvement (≥1 stage) without worsening of MASH Loomba R, et al. The Liver Meeting 2024. Abstract 3226.	Questi sono solo i dati della fase 2a, a 12 settimane, in cui abbiamo una riduzione del grasso epatico superiore alla soglia del 30%, associata al miglioramento della risposta istologica nei lipidi. E non abbiamo ancora i dati sulla fibrosi.

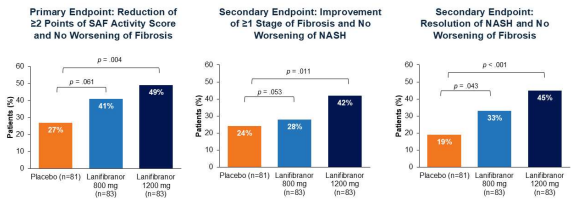
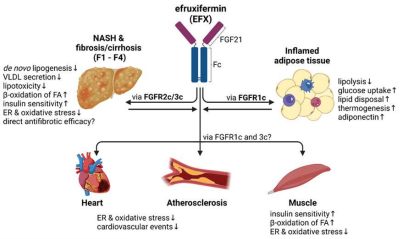
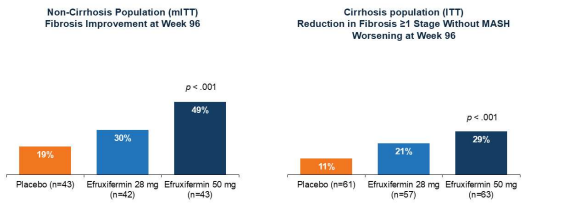
56.	**Case: 56-Year-Old Hispanic Woman** ▪ **Clinical status** • BMI 27 kg/m^2 • BP 128/95 mm Hg • HbA_{1c} 37.7 mmol/mol (5.6%) • AST 58 U/L • ALT 40 U/L • Platelets 170 k/µL • LDL-C 1.55 mmol/L (60 mg/dL) • HDL-C 1.01 mmol/L (39 mg/dL) ▪ **Medications** • Metformin • Atorvastatin 80 mg ▪ **NITs** • FIB-4 3.02 • VCTE 11 kPa BP: blood pressure; FIB-4: Fibrosis-4; HbA_{1c}: hemoglobin A_{1c}; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol. 24	Quindi faremo un rapido esempio per trattare un paio di punti. Donna ispanica di 56 anni, IMC di 27 kg/m^2. Emoglobina A_{1c} ben controllata, AST 58 UI/L, ALT 40 UI/L, piastrine 170 k/µL. LDL e HDL nei valori buoni. In trattamento con metformina e atorvastatina 80 mg. In termini di NIT, il FIB-4 è 3.02 e il VCT è 11 kPa.
57.	**Question** Is this patient a candidate for treatment with resmetirom? A. Yes B. No C. Unsure 25	Quindi penso che dovrete scansionare un codice QR o qualcosa del genere se vi unite a noi per dirci se questa paziente è un candidato idoneo al trattamento, cosa è meglio? Ehm, ne discuteremo. Possiamo approfondire ulteriormente questo argomento. Non so come procedere. Bene. Quindi, sapete, sicuramente la paziente soddisfa i criteri dal punto di vista della fibrosi F2/F3. Il suo IMC è 27 kg/m^2. Quindi penso che qualcuno di voi lo sappia... okay, beh, ci sono già tutti, okay. Bene. Va bene. Quindi, diamo per scontato che abbiate appena deciso di iniziare la terapia con resmetirom... e in seguito potremo discutere di altre terapie che potrebbero essere importanti.
58.	**Question** What is the next best step for the management of this patient? A. Switch to pravastatin 80 mg once daily B. Begin dapagliflozin 5 mg once daily C. Reduce atorvastatin to 40 mg once daily D. Begin lisinopril 5 mg once daily 26	Ma credo che il punto importante da sottolineare è che la dose attuale di statina della paziente è superiore a quella raccomandata, quindi la paziente assume 80 mg di atorvastatina. Quindi dovremmo ridurli a 40 mg. Poiché sappiamo che resmetirom ha anche un effetto sull'LDL, è possibile monitorare se l'LDL rimane nell'intervallo desiderato in termini di rischio cardiovascolare.
59.	**Question** The patient's PCP orders laboratory testing after 4 weeks on treatment with resmetirom. The PCP notes that the patient's liver enzymes have increased: | | Baseline | Current | | --- | --- | --- | | AST (U/L) | 58 | 87 | | ALT (U/L) | 40 | 60 | What should do you do next? A. Reduce resmetirom to 60 mg every other day B. Reassure the PCP and continue therapy C. Order a PEth test D. Repeat VCTE imaging PEth: phosphatidylethanol; PCP: primary care physician. 27	Bene, ora il medico di base della paziente le prescrive degli esami di laboratorio dopo 4 settimane di trattamento. Qui possiamo vedere i valori di riferimento. AST di 58 UI/L, ALT di 40 UI/L. Ora gli enzimi epatici aumentano leggermente e riceviamo una telefonata: "Oh mio Dio. Devo interrompere la terapia?" Cosa faremmo adesso? Giusto. Esattamente. Rassicurare il medico di base e continuare la terapia. Io dico di non controllare. Perché controllare? Ma se lo fanno, dite loro che se qualcuno controlla e c'è un leggero aumento degli enzimi epatici, non devono preoccuparsi. Continuiamo la terapia e ricontrolleremo tra 3 mesi. L'unico caso in cui

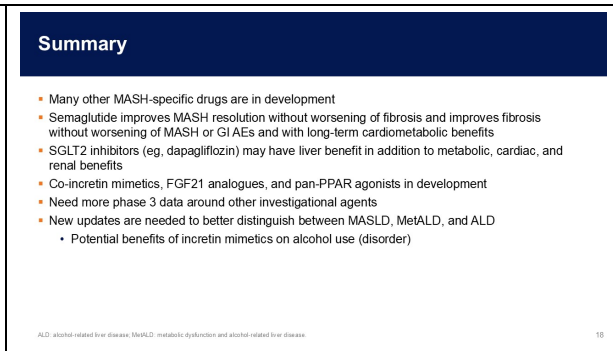
		dovreste ridurre la dose di resmetirom... in realtà, il motivo di quella dose di 60 mg è un'interazione farmacologica con il clopidogrel. Ecco perché dovreste. E certamente potrete ridurre la dose in qualche caso. se necessario. Ma in generale questo è il motivo per cui la dose è di 60 mg. Potremmo ripetere la VCTE, poiché abbiamo sentito che ci sono forti fluttuazioni. Il test PEth sarebbe ragionevole. L'AST è maggiore dell'ALT, quindi sono tutte scelte ragionevoli.
60.	**Summary** ▪ Resmetirom is a THR-β agonist and the first FDA-approved MASH-specific therapy • Liver-specific mechanism of action • Increases mitochondrial capacity for β oxidation – Mitochondrial biogenesis and mitophagy • Increases lipophagy • Increases cholesterol clearance • Reduces inflammation and fibrosis ▪ Current utilization of MASH-specific therapy in the United States remains low ▪ Real-world experience with resmetirom has shown: • Patients need support to manage side effects when beginning treatment • Temporary increases in liver enzymes are common within the first months of treatment	Bene. In sintesi, sappiamo che resmetirom è un agonista del recettore β dell'ormone tiroideo, la prima terapia approvata dalla FDA per la MASH. Ha un meccanismo d'azione diretto al fegato e specifico per il fegato, aumenta la capacità mitocondriale di β-ossidazione sia attraverso la biogenesi mitocondriale, sia attraverso la motofagia, aumentando anche la lipofagia. Aumenta la clearance del colesterolo e riduce l'infiammazione e la fibrosi. Negli Stati Uniti l'utilizzo attuale rimane basso, ma è in crescita. L'esperienza pratica con resmetirom ha dimostrato che i pazienti dovrebbero ricevere un piccolo supporto per gestire gli effetti collaterali all'inizio del trattamento, anche se il tasso di interruzione è piuttosto basso. Un aumento temporaneo degli enzimi epatici è comune nel primo mese di trattamento, quindi non controllatelo e monitorate i pazienti a 3, 6 e 12 mesi, come ha mostrato Laurent. E con questo passo la parola al mio collega. Grazie.
61.		**Prof. Dott. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA** Grazie mille, Meena. Mi chiamo Frank Tacke e lavoro presso l'ospedale universitario Charité di Berlino, in Germania. E siamo molto emozionati perché da lunedì resmetirom sarà disponibile in Germania. Quindi ora so cosa fare. Vediamo cosa riusciremo a ottenere con questo farmaco. Il mio compito è quello di spiegare le terapie nuove ed emergenti, argomento di questa conferenza, cosa che ovviamente è piuttosto impegnativa. Voi ne sapete già molto al riguardo, ma probabilmente è bene decidere come trattare i pazienti sapendo cosa ci aspetta nel prossimo futuro.

62.	**EASL-EASD-EASO MASLD Guidelines** 	E credo che un aspetto che avete già sottolineato sia che dobbiamo trattare le comorbilità in modo ottimale prima di iniziare a prescrivere terapie mirate alla MASH. Ciò significa che per l'obesità o il diabete di tipo 2, ad esempio, è necessario scegliere farmaci come gli agonisti del recettore del GLP-1 che dovrebbero migliorare anche la MASH. Poiché gli inibitori SGLT2 sono già stati menzionati nella slide, ho visto che molti di voi hanno cercato di aggiungere 5 mg di dapagliflozin, che è probabilmente utile in questo caso, ma già le linee guida EASL-EASD-EASO MASLD menzionavano che nella fibrosi F2/F3 dovrebbe essere preso in considerazione resmetirom, se approvato e disponibile a livello locale.
63.	**Therapeutic Strategies Against Steatohepatitis and Fibrosis** 	Quindi, quali tipi di obiettivi abbiamo nel prossimo futuro? Immagino che gran parte della ricerca si sia concentrata sulla riduzione dei segnali che arrivano al fegato riducendo il peso, magari modificando anche un po' la genetica o i probiotici. Abbiamo pochissimi farmaci che agiscono realmente sul metabolismo epatico e invertono alcuni dei meccanismi patogeni, e penso che resmetirom possa essere il primo candidato a dimostrarlo, ma forse la modifica di alcune incretine con l'aggiunta di glucagone o il targeting dell'FGF21 potrebbe essere in grado di supportare questo concetto. Abbiamo relativamente pochi dati a sostegno di farmaci in grado di separare la steatosi dall'infiammazione e dalla fibrosi. Quindi questo è probabilmente un obiettivo un po' più difficile da raggiungere.
64.	**Metabolic Effects of GLP-1RAs and Co-Agonists** 	Concentriamoci brevemente sui mimetici dell'incretina, sugli agonisti del recettore del GLP-1 e poi sul co-agonista. Nel corso degli anni abbiamo imparato che il GLP-1 non agisce solo sull'intestino, favorendone la motilità e il riassorbimento del cibo, ma ha anche un impatto sul cervello e sul pancreas. E se combiniamo l'agonista del recettore del GLP-1 con il GIP che agisce sul tessuto adiposo, o eventualmente anche con gli agonisti del glucagone che agiscono direttamente sui pathway epatici, questo potrebbe essere utile. E abbiamo molti studi che supportano questo concetto. Quelli più avanzati sono disponibili per semaglutide. Come sapete, la sperimentazione è in fase 3 per tirzepatide, già approvato per l'obesità e il diabete di tipo 2, e per survodutide con dati di fase 2b mirati agli agonisti del recettore del GLP-1 nel glucagone.

65.	**Semaglutide: Phase 3 Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 72 Weeks** FDA Conditional Approval Proportion of patients at week 72 Resolution of MASH and no worsening of liver fibrosis EDP (95% CI) 28.7% points (21.1-36.2), $p < .001$ 62.9% EDP: 28.7% points 34.3% Patients (%) Semaglutide 2.4 mg (n=534) Placebo (n=266) Improvement in liver fibrosis and no worsening of MASH EDP (95% CI) 14.4% points (7.5-21.3), $p < .001$ 36.8% EDP: 14.4% points 22.4% Patients (%) Semaglutide 2.4 mg (n=534) Placebo (n=266) EDP: estimated difference in responder proportions. Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099. Reproduced for educational purposes only. 5	E semaglutide è stato approvato negli Stati Uniti per l'indicazione del trattamento della MASH con fibrosi, sulla base dei dati della sperimentazione clinica di fase 3 che mostrano una netta differenza rispetto al placebo per la risoluzione della MASH dopo 1.5 anni, quindi un po' più a lungo rispetto a resmetirom, e un miglioramento della fibrosi epatica senza peggioramento della MASH.
66.	**Semaglutide: Phase 3 Trial (cont)** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 72 Weeks** Changes in noninvasive tests over time Enhanced liver fibrosis score Mean Score Placebo Semaglutide, 2.4 mg Weeks since Randomization Change in liver stiffness by VCTE Liver Stiffness (kPa) Placebo Semaglutide, 2.4 mg Weeks since Randomization Weight reduction: -10.5% vs -2% (Δ -8.5%) VCTE: vibration-controlled transient elastography. Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099. Reproduced for educational purposes only. 6	Un aspetto che Laurent ci ha spiegato è che il numero magico è 10 kPa. Quindi dobbiamo scendere sotto i 10 kPa con il nostro trattamento. E questi sono i dati tratti dall'articolo del *New England Journal of Medicine* per semaglutide, che mostrano che in media si ottiene una riduzione da >10 a <10 kPa. Speriamo quindi di vedere anche effetti benefici a lungo termine per il fegato e per il punteggio ELF. Penso che 9.8 sia uno di questi numeri magici. E scendiamo sotto 9.8. La riduzione di peso è stata leggermente inferiore rispetto a quella osservata nella fase 3 della sperimentazione in precedenza nelle popolazioni non diabetiche, ma comunque superiore al 10%.
67.	**Semaglutide: Phase 3 Trial Safety** Safety analysis set (1195 participants) AE, n (%) / Semaglutide 2.4 mg (n=800) / Placebo (n=395) All AEs: 690 (86.2) / 315 (79.7) Fatal AEs: 3 (0.4) / 6 (1.5) Serious AEs: 107 (13.4) / 53 (13.4) AEs leading to trial discontinuation: 21 (2.6) / 13 (3.3) AEs affecting ≥10% of participants **Nausea**: 290 (36.2) / 52 (13.2) **Diarrhea**: 215 (26.9) / 48 (12.2) **Constipation**: 178 (22.2) / 33 (8.4) **Vomiting**: 149 (18.6) / 22 (5.6) COVID-19: 134 (16.8) / 74 (18.7) **Decreased appetite**: 112 (14.0) / 11 (2.8) AE: adverse event. Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099. 7	Penso che gli effetti collaterali di semaglutide siano ben noti a tutti. Particolari effetti collaterali gastrointestinali. Nausea, diarrea, dolore addominale.
68.	**Semaglutide: Long-Term Effects in Real-World Settings** VA database (T2D): GLP-1RA (n=215,970) vs several controls (>1,500,000), 7,239,854 person-years Increased Nausea and vomiting Postop musculoskeletal complications Nephrolithiasis GERD Sleep disturbances Noninfectious gastroenteritis Abdominal pain Reduced Shock Aspiration pneumonitis Hepatic failure Respiratory failure Cardiac arrest Bulimia Schizophrenia Pulmonary hypertension Postop respiratory complications Liver cancer Alcohol use disorders Suicidal ideation Seizures GERD: gastroesophageal reflux disease; VA: Veterans Affairs. Xie Y, et al. *Nat Med*. 2025;31:951-962. Reproduced for educational purposes only. 8	E gli effetti a lungo termine? E stiamo cercando di raccogliere dati o li stiamo raccogliendo ora per l'uso a lungo termine di questa classe di farmaci per il diabete di tipo 2? E penso che un aspetto del database VA sia davvero interessante da osservare con molti pazienti e controlli MASH nel contesto del diabete di tipo 2, e vediamo un'incidenza aumentata di tutti gli effetti collaterali gastrointestinali, come previsto. E anche gli effetti nefrologici, come questo, ad esempio, sono aumentati. Quelli che vediamo chiaramente ridotti sono anche tutti gli esiti cardiovascolari in questi dati del mondo reale e anche i nostri esiti epatici. In questi grandi database sono stati ridotti i casi di cancro al fegato e di insufficienza epatica. Un altro aspetto interessante che osserviamo sono alcuni risultati positivi sui disturbi da dipendenza, sui disturbi da

		uso di alcol e anche il numero di suicidi è diminuito, il che ci fa pensare che forse anche la MetALD e l'ALD potrebbero trarre beneficio dagli agonisti del recettore del GLP-1. E ho visto che alcuni di voi hanno fatto clic sul test PEth per resmetirom e l'aumento delle transaminasi. E forse anche questo è qualcosa da considerare. E forse c'è un posto per gli agonisti del recettore del GLP-1.
69.	**Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 52 Weeks** 	Per tirzepatide, i dati di fase 2b dopo 1 anno di terapia: significativa risoluzione della MASH e miglioramento della fibrosi epatica. Tirzepatide è già disponibile per il trattamento dell'obesità e del diabete di tipo 2.
70.	**Dual GCGR/GLP-1RA Survodutide: Phase 2b Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 48 Weeks** 	Survodutide è ora nella fase 3 della sperimentazione clinica. L'endpoint era un po' diverso. Era il miglioramento della MASH ed è stato raggiunto. Ma i diversi dosaggi di survodutide e il risultato del miglioramento della fibrosi epatica, se si esaminano i sottogruppi, sono stati piuttosto sorprendenti anche per la popolazione F2/F3. Questi sono i dati tratti dall'articolo pubblicato lo scorso anno sul *New England Journal of Medicine*.
71.	**SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin for the Treatment of MASH: Phase 2b Trial** RCT from China (6 centers), n=78 dapagliflozin 10 mg vs n= 76 placebo, biopsy at 48 weeks (2% F0, 33% F1, 45% F2, 19% F3, 1% F4; aged 35 years; 85% male; BMI 29 kg/m²) 	L'ho già detto, alcuni di voi hanno detto perché non aggiungiamo dapagliflozin alla nostra terapia? Quando abbiamo esaminato il caso di resmetirom presentato da Meena, avevamo uno studio RCT dalla Cina. Un po' strano perché includevano anche fibrosi F0/F1. Ma se ci concentriamo sulla popolazione con fibrosi F2/F3 di questo studio di fase 2b relativamente piccolo, possiamo vedere che il miglioramento della fibrosi è stato in realtà notevole con gli inibitori SGLT2. Quindi forse c'è qualcosa da considerare e da approfondire ulteriormente.
72.	**Lanifibranor: Mechanism of Action** Lanifibranor is a pan-PPAR (PPAR α/δ/γ) agonist 	Alcuni dei farmaci più recenti attendiamo i dati, come su lanifibranor, probabilmente l'anno prossimo, della sperimentazione clinica di fase 3 su lanifibranor, agonista pan-PPAR, che agisce su più di 1 isotipo dei PPAR, ovvero PPAR α, β, δ e γ.

73.	**Lanifibranor: Phase 2b NATIVE Trial**  NASH: nonalcoholic steatohepatitis; SAF: Steatosis, Activity, and Fibrosis. Francque SM, et al. EASL International Liver Congress 2021. Abstract OS-1644. Reproduced for educational purposes only. 13	I dati della sperimentazione di fase 2 dopo 24 settimane di terapia, quindi solo sei mesi. Abbastanza significativi negli endpoint della risoluzione della MASH e anche nel miglioramento della fibrosi.
74.	**Lanifibranor: NATIVE Trial Safety** | Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Lanifibranor 800 mg (n=83)	Placebo (n=81) | |---|---|---|---| | Diarrhea | 10 (12) | 8 (10) | 1 (1) | | Fatigue | 11 (13) | 3 (4) | 8 (10) | | Nausea | 7 (8) | 8 (10) | 3 (4) | | Weight gain | 7 (8) | 8 (10) | 0 (0) | | Peripheral edema | 7 (8) | 5 (6) | 2 (2) | | Headache | 7 (8) | 4 (5) | 4 (5) | | Abdominal pain | 5 (6) | 4 (5) | 4 (5) | | Dizziness | 6 (7) | 2 (2) | 3 (4) | | Anemia | 6 (7) | 1 (1) | 0 (0) | | Constipation | 5 (6) | 3 (4) | 6 (7) | | Increase in aminotransferase levels | 3 (4) | 5 (6) | 1 (1) | Francque SM, et al. *N Engl J Med*. 2021;385:1547-1558. 14	Gli effetti collaterali di cui avete sentito parlare sono probabilmente un po' meglio tollerati dal punto di vista gastrointestinale, ma abbiamo notato un leggero aumento di peso. Quindi dovremo monitorarlo attentamente.
75.	**Rationale for FGF21 Analogues**  FA: fatty acid; ER: endoplasmic reticulum; VLDL: very low-density lipoprotein. Puengel T, Tacke F. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32:451-461. Reproduced for educational purposes only. 15	Naturalmente, uno dei farmaci emergenti più promettenti è probabilmente l'analogo dell'FGF21, un ormone prodotto dal fegato ma che ha effetti benefici anche su altri tessuti, come il tessuto adiposo e il sistema cardiovascolare. E penso che ciò che è davvero sorprendente sono i dati che abbiamo ora, ad esempio, per l'efruxifermina dopo 2 anni, e che sono stati appena pubblicati per la popolazione non cirrotica a sinistra su Lancet e per la popolazione cirrotica su EASL sul *New England Journal of Medicine*. Questa è l'analisi intention-to-treat dopo 2 anni. In realtà, riscontriamo un divario molto più ampio tra placebo ed efruxifermina per quanto riguarda il miglioramento della fibrosi.
76.	**Efruxifermin: Phase 2b HARMONY and SYMMETRY Trials** Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog  mITT: modified intention-to-treat. Noureddin M, et al. *Lancet*. 2025;406:719-730; Noureddin M, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2413-2424. Reproduced for educational purposes only. 16	E se consideriamo solo il piccolo sottoinsieme di pazienti che aveva biopsie disponibili in entrambi i momenti e che potevano essere lette, allora vediamo emergere una netta differenza dopo 2 anni di terapia con efruxifermina nella popolazione non cirrotica e cirrotica. Dati davvero incoraggianti. Ma forse per questa classe di farmaci è ancora più importante osservare gli effetti collaterali gastrointestinali a lungo termine. È stato menzionato l'eritema nel sito di iniezione, che ritengo gestibile, ma anche una riduzione della densità ossea. Il rischio di anticorpi antifarmaco sembra essere considerevole per questa classe di farmaci.

77.		Penso quindi che avremo molti incontri sulla MASH a Parigi, perché c'è così tanto in cantiere, farmaci emergenti oltre al primo farmaco, resmetirom, che è stato appena approvato. Molti altri farmaci sono in fase di sviluppo. Penso che i dati relativi a semaglutide, ora approvato negli Stati Uniti anche per il trattamento della MASH, siano molto incoraggianti perché migliora la fibrosi e ottiene la risoluzione della MASH. Gli inibitori SGLT2, ad esempio il dapagliflozin, potrebbero avere anche altri benefici oltre a quelli metabolici, cardiaci e renali, ampiamente documentati. Gli analoghi dell'FGF21 sono agonisti pan-PPAR molto promettenti. Penso che presto vedremo questi dati. Naturalmente abbiamo bisogno di più dati a lungo termine sulla sicurezza, in particolare per le nuove classi di farmaci che utilizzeremo. E naturalmente, anche l'aspetto della MetALD, dell'ALD e di chi trae beneficio da cosa è un settore emergente. E forse i mimetici delle incretine potrebbero avere un ruolo. Grazie mille.