



Il caso dell'infarto mancante: cosa tace il grande trial NEJM su enlicitide, nuovo inibitore orale del PCSK9

Nel mondo della ricerca clinica, talvolta ciò che non viene detto conta più di ciò che viene pubblicato. È questo il cuore dell'analisi proposta da David Newman nel post dell'11 febbraio su Substack, significativamente intitolato *The Case of the Missing Heart Attack* (1).

Il trial al centro della discussione riguarda Enlicitide, un inibitore orale del PCSK9, una classe di farmaci notoriamente molto efficace nel ridurre il colesterolo LDL. I risultati pubblicati mostrano una riduzione marcata dei livelli di LDL, accompagnata da una potenza statistica superiore al 99% — un dato che, almeno in teoria, suggerisce solidità metodologica.

Eppure, osserva Newman, c'è qualcosa che non torna. Gli esiti clinici reali — infarti miocardici, ictus, mortalità cardiovascolare — sono completamente assenti dal lavoro pubblicato. Non compaiono curve di Kaplan-Meier, né tabelle esplorative, né un accenno ai risultati nei limiti dello studio o nella discussione.

Questo silenzio sugli eventi cardiovascolari, che sono ciò che conta davvero per i pazienti, finisce per dire molto più di qualsiasi percentuale di riduzione del colesterolo.

L'obiettivo implicito dello studio è chiaramente quello di prevenire eventi cardiovascolari attraverso l'abbassamento dell'LDL. Tuttavia, l'articolo si concentra esclusivamente su quest'ultimo, che resta un endpoint surrogato: rilevante, ma non equivalente a una dimostrazione di beneficio clinico. In medicina, migliorare un biomarcatore non è sinonimo automatico di ridurre infarti o morti.

Newman sottolinea inoltre un punto cruciale di disegno sperimentale: per dimostrare una differenza nei livelli di LDL sarebbero bastate poche decine di partecipanti. Il reclutamento di quasi 3.000 soggetti suggerisce invece che lo studio fosse strutturato per intercettare differenze negli eventi clinici — esattamente quelli che non vengono riportati.

Perché non pubblicare i risultati clinici?

Secondo l'autore, la spiegazione è tanto semplice quanto significativa: i dati sugli eventi cardiovascolari non sono favorevoli al farmaco. Se ci fosse stato anche solo un segnale positivo, è verosimile che sarebbe stato mostrato o quantomeno discusso. La loro totale assenza suggerisce che i risultati non supportino una riduzione significativa di infarti, ictus o mortalità.

Questa scelta non appare casuale, ma strategica: concentrarsi su un endpoint facilmente raggiungibile — la riduzione del colesterolo — e tacere sugli esiti clinici consente di presentare lo studio come un successo, anche in assenza di un beneficio tangibile per i pazienti.

Il protocollo parla chiaro, ma i dati scompaiono.

C'è però un dettaglio che rende questo silenzio ancora più difficile da giustificare. A pagina 27 del protocollo, gli autori dichiarano esplicitamente che gli eventi cardiovascolari erano previsti come endpoint esplorativo:

"An additional exploratory endpoint will evaluate a composite of cardiovascular outcomes. This integrated measure of morbidity and mortality represents clinically important events that are likely to be modified by LLT."

In altre parole, un esito composito di eventi cardiovascolari clinicamente rilevanti — morbidità e mortalità — era chiaramente incluso nel disegno dello studio. Non si tratta quindi di un'analisi post-hoc o di un obiettivo costruito a posteriori, ma di un endpoint dichiarato nero su bianco nel protocollo.

Eppure, questi dati non compaiono né nel lavoro principale né nella discussione, come se quell'endpoint fosse semplicemente evaporato.

L'editoriale e il rinvio al 2029

Il contrasto diventa ancora più evidente leggendo l'editoriale di accompagnamento, che di fatto sposta la questione nel futuro, rinviando ogni risposta clinica a un altro studio e a un'altra data:

"Finally, whether the significant reductions in LDL cholesterol level and other measured lipid le-



vels will lead to fewer atherosclerotic cardiovascular disease events in patients receiving enlicitide remains uncertain but is being tested prospectively in the ongoing CORALreef Outcomes trial [...], which is estimated to conclude in 2029."

Il messaggio implicito è chiaro: per sapere se la riduzione dell'LDL si tradurrà in meno infarti, ictus o morti, bisognerà attendere altri cinque anni.

Ma questo solleva una domanda inevitabile: se gli eventi cardiovascolari erano già un endpoint esplorativo dello studio appena pubblicato, perché non mostrarne nemmeno una traccia?

La sensazione è che si stia operando una separazione artificiale tra ciò che era previsto nel protocollo, ciò che è stato effettivamente misurato e ciò che si sceglie di raccontare. Ancora una volta, non è tanto ciò che viene detto a colpire, quanto ciò che viene accuratamente evitato.

Conclusione

I risultati clinici sono ciò che conta per i pazienti. Un farmaco può modificare un valore di laboratorio, ma se non riduce infarti, ictus o mortalità, il suo valore reale resta quantomeno discutibile.

In un'epoca in cui gli studi clinici sono sempre più grandi, costosi e complessi, la trasparenza su ciò che funziona davvero — e su ciò che non funziona — è essenziale. Ignorare gli esiti clinici o seppellirli nei supplementi non è solo un problema metodologico: è un rischio per la credibilità della ricerca e per la salute pubblica.

Bibliografia

1. David Newman, *Research Translation*, Feb 11, 2026

2. Navar AM et al. A Placebo-Controlled Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor Enlicitide. *New England Journal of Medicine*.

3. Boden WE. Exploring a New "Reef" in Dyslipidemic Risk Reduction. *New England Journal of Medicine* 2026;394:597–599.

