

MK-0616: un nuovo inibitore PCSK9 disponibile per via orale

Francesco Radico e Raffaele De Caterina

Keywords: PCSK9; colesterolo; LDL; MK-0616; ipercolesterolemia.

MK-0616, il primo inibitore orale della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), ha ridotto significativamente i livelli di colesterolo LDL rispetto al placebo, in soggetti adulti affetti da ipercolesterolemia. Questi i risultati dello studio di Fase 2b, presentati lo scorso marzo all'annuale Congresso dell'*American College of Cardiology* e contestualmente pubblicato sulla rivista *Journal of the American College of Cardiology*.

L'obiettivo principale dello studio è stato valutare la variazione percentuale del colesterolo LDL dal basale alla settimana 8.

Sono state testate 4 dosi di MK-0616 (6, 12, 18 e 30 mg) rispetto al placebo. In totale, 381 partecipanti di età compresa tra 18 e 80 anni con ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare da moderato ad alto sono stati randomizzati a ricevere MK-0616 alla dose di 6 mg (n=77), 12 mg (n=76), 18 mg (n=76) o 30 mg (n=76) o placebo (n=76) una volta al giorno. La popolazione dello studio presentava un'età media di circa 61 anni ed era composta per il 49% da donne.

Alla settimana 8, tutte le dosi di MK-0616 hanno ridotto significativamente il colesterolo LDL rispetto al placebo, e la riduzione aggiustata per il placebo rispetto al basale variava dal 41.2% (intervallo di confidenza (IC) al 95%, da -47.8 a -34.7; $p < 0.001$) con la dose da 6 mg al giorno, al 60.9 % con la dose da 30 mg (IC 95%, da -67.6 a -54.3; $p < 0.001$). Il picco di efficacia è stato raggiunto entro la seconda settimana di trattamento, con un effetto che persisteva poi stabilmente per tutto il periodo di osservazione di otto settimane. I risultati sono stati coerenti in tutti i sottogruppi pre-specificati, e il farmaco è stato generalmente ben tollerato in tutte e 4 le dosi, senza tendenze ad interruzione precoce nel farmaco né ad eventi avversi gravi considerabili correlati al trattamento.

"Nonostante i trattamenti con statine ampiamente disponibili, milioni di pazienti non sono ancora in grado di abbassare il colesterolo LDL ai target raccomandati dalle linee guida e di conseguenza sono a maggior rischio di gravi complicanze cardiovascolari associate all'aterosclerosi" – ha affermato Christie M. Ballantyne, del Baylor College of Medicine, *Principal Investigator* dello studio.

Gli inibitori PCSK9 attualmente disponibili sono strumenti efficaci per trattare l'ipercolesterolemia, ma devono essere iniettati per via sottocutanea, modalità d'assunzione spesso non gradita dai pazienti o non eseguibile per problematiche pratiche. Questi dati promettenti, se confermati dallo studio di fase 3 già avviato, proietterebbero l'MK-0616 come valida alternativa agli attuali inibitori iniettivi di PCSK9. Si profila dunque un'ulteriore potenziale strategia terapeutica, già arricchita recentemente dall'introduzione di acido bempedoico e inclisiran, al fine di ridurre i livelli di colesterolo LDL.

Bibliografia

Ballantyne CM, et al. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Apr 25;81(16):1553-1564.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36889610/>