



## Sospeso il programma di sviluppo del torcetrapib

**Data** 06 dicembre 2006  
**Categoria** metabolismo

E' stato sospeso il programma di sviluppo del torcetrapib, un nuovo farmaco per le dislipidemie.

Sabato 2 dicembre 2006 l'azienda produttrice ha annunciato di avere cessato lo sviluppo clinico del torcetrapib, farmaco in fase sperimentale attivo sul metabolismo lipidico, a causa di problemi di sicurezza.

L'azienda farmaceutica ha comunicato che un organismo indipendente che valuta la sicurezza dei farmaci le ha suggerito di porre anticipatamente termine al trial ILLUMINATE a causa di uno "squilibrio di mortalità ed eventi cardiovascolari".

" Pensavamo che lo studio proseguisse come programmato, queste nuove informazioni (sulla sicurezza del farmaco n.d.a) ci sono giunte totalmente inaspettate e ci hanno lasciato molto delusi, considerati i potenziali benefici del farmaco " ha dichiarato in un laconico comunicato il dr. Philip Barter, chairman dello steering committee dello "Illuminate study" e direttore dell' Heart Research Institute in Australia.

L'azienda ha immediatamente fermato il trial e posto termine all'intero programma di sviluppo clinico del farmaco. La Food and Drug Administration, con una dichiarazione ufficiale, appoggia la decisione di sospendere il trial.

**Fonte**  
Reuters, 3 dicembre 2006

### Commento di Marco Grassi

Annus horribilis, il 2006, per lo sviluppo clinico dei farmaci cardiovascolari. Dopo l'abbandono per motivi di sicurezza dello sviluppo clinico dello ximelagratran, farmaco che prometteva di rivoluzionare la terapia anticoagulante orale, anche un'altro farmaco cardiovascolare, atteso da anni dai cardiologi di tutto il mondo, cessa prematuramente e definitivamente di essere sviluppato.

Il torcetrapib è uno degli inibitori della cholesterol-ester transfer protein (CETP), una glicoproteina prodotta dal fegato e che circola nel sangue prevalentemente legata alle HDL. Una sua parziale inibizione farmacologica porta a sensibili aumenti del colesterolo HDL.

Un primo lavoro sul torcetrapib è stato pubblicato nel 2004 sul NEJM. In un piccolo studio su 19 soggetti il torcetrapib, da solo o in associazione ad atorvastatina 20mg, aveva prodotto un incremento significativo dell'HDL, che poteva raggiungere il 106% con la dose massima. In seguito la sperimentazione clinica sul torcetrapib ha fatto un passo avanti con la presentazione al congresso dell'American College of Cardiology del 2005 di uno studio su 150 soggetti senza coronaropatia e con HDL medio di 37 ml/dl. L'effetto sull'HDL è stato dose dipendente e maggiore se non c'era associazione con atorvastatina. Sulla base di questi dati preliminari sono stati programmati due trial, uno per valutare con gli ultrasuoni endovascolari l'effetto del farmaco sulla progressione della placca ed un altro trial con end point clinici su 13.000 pazienti in cui venivano confrontati atorvastatina e torcetrapib associati versus atorvastatina da sola.

Nel novembre u.s. l'azienda produttrice aveva comunicato che l'utilizzo di torcetrapib provocava, come effetto collaterale, un modesto rialzo pressorio (2-3 mm/Hg), senza tuttavia specificare quanto questo avesse rilevanza clinica e si traducesse in eventi avversi. I dati sul rialzo pressorio erano infatti riferiti ai primi 4000 pazienti arruolati e di cui si disponevano i dati preliminari.

La notizia non è passata inosservata e alcuni cardiologi, come Steven Nissen dell'American College of Cardiology, hanno messo in guardia dal rischio di sottovalutare questo seppur lieve rialzo pressorio e hanno allertato l'FDA che si accingeva ad esaminare i dati che dimostravano una efficacia sull'end point surrogato del blocco di progressione della placca ateromasica in previsione di una approvazione del farmaco. Infatti l'FDA ha richiesto per l'approvazione anche dati sulla sicurezza del farmaco e dati clinici con end point primari forti come diminuzione di morbilità e mortalità.

Cautela d'obbligo poichè, mentre i primi risultati mostravano un rialzo pressorio di 2-3 mm/Hg di pressione, dati successivi mostravano in realtà un incremento superiore (3-4 mm/Hg) che alcuni esperti hanno tradotto, a livello di popolazione, in un possibile incremento del 20% di mortalità per stroke e 12% di mortalità per cardiopatia ischemica. Quanto previsto si è purtroppo puntualmente verificato mostrando uno sbilancio di mortalità di 82 decessi nel gruppo che assumeva torcetrapib+atorvastatina vs 51 decessi nel gruppo che assumeva solo atorvastatina.

Non è facile, dagli scarsi dati a disposizione, giudicare se l'eccesso di mortalità da torcetrapib sia dovuto solo agli incrementi pressori osservati oppure come suggerisce David Nissen " vi sia la possibilità che il tipo di HDL che si produce inibendo la CETP abbia attività proaterogenica piuttosto che antiaterosclerotica". In questo caso, oltre all'abbandono del torcetrapib verrebbe a cadere anche tutta la ricerca su questi inibitori della CETP.

Nonostante queste nubi si addensassero minacciose sullo sviluppo del farmaco, appena due giorni prima della notizia del ritiro, il CEO (amministratore delegato) dell'azienda si dimostrava molto ottimista e in un incontro con analisti finanziari di Wall Street si auspicava una approvazione da parte dell'FDA entro il prossimo anno, dati clinici permettendo. Il piano di sviluppo del farmaco prevedeva infatti l'uscita in commercio del farmaco verso la fine del decennio, appena prima della perdita di brevetto della atorvastatina, uno dei farmaci di punta dell'azienda. L'associazione atorvastatina+torcetrapib avrebbe dovuto infatti sostituire l'atorvastatina come farmaco di punta nel listino



dell'azienda e inserirsi nel mercato sempre più agguerrito dei farmaci ipolipemizzanti. La notizia ha avuto effetti immediati a Wall Street dove una grandinata di vendite ha affondato il titolo.

#### Bibliografia

1. Brousseau M. et al. Effects of an Inhibitor of Cholestryl Ester Transfer Protein on HDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2004;350:1505-15.