

## **Trovare nuovi farmaci per il diabete: quanti? quanto velocemente?... quanto funzionano?**

da: David M. Nathan, "[Finding New Treatments for Diabetes - How Many, How Fast... How Good?](#)". In: New England Journal of Medicine, vol. 356:437-440, febbraio 2007, numero 5.

*(traduzione e sintesi a cura della redazione del progetto IGEA)*

Ai pazienti l'attesa di nuovi farmaci contro il diabete può sembrare frustrante, ma in realtà l'evoluzione non è mai stata rapida come oggi. Oggi sono infatti disponibili nove classi di farmaci per il diabete di tipo 2, rispetto alle quattro che c'erano solo un decennio fa (cfr. tabella).

Sebbene la Food and Drug Administration (FDA) sia stata criticata per la lentezza nell'approvare nuovi trattamenti, è stata anche accusata di concedere autorizzazioni in modo casuale. La storia del troglitazone (il primo tiazolidinedione ad essere approvato, ritirato poi due anni dopo per la sua grave epatotossicità) dovrebbe servire da monito.

In teoria, le nuove classi di medicinali potrebbero essere le benvenute nell'armamentario esistente; bisogna dire, però, che quelle sviluppate finora in generale non sono più potenti, anzi risultano spesso meno efficaci nel ridurre la glicemia rispetto alle tre classi più vecchie (insulina, sulfoniluree e biguanidi), che risalgono tutte a più di cinquant'anni fa (cfr. tabella). Inoltre, le classi più recenti sono tutte più costose e hanno effetti avversi (alcuni dei quali in comune con i farmaci precedenti, altri nuovi). Paradossalmente, i due farmaci orali che risultano più efficaci nell'abbassare la glicemia sono anche i più vecchi e sono stati scoperti accidentalmente, senza le attuali conoscenze sul loro meccanismo d'azione o sulla fisiopatologia del diabete di tipo 2.

Con l'approvazione della sitagliptina il 17 ottobre 2006 e la richiesta di approvazione della vildagliptina, abbiamo ormai una nona classi di farmaci antidiabetici. Alla base di questi inibitori della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV), noti come gliptine, c'è la scoperta che il peptide glucacono-simile (GLP) 1,7-37 (un peptide gastrointestinale prodotto naturalmente che stimola la secrezione di insulina, sopprime i livelli di glucagone e rallenta lo svuotamento gastrico) è rapidamente inattivato dal DPP-IV. Dato che il principale effetto terapeutico delle gliptine è mediato dalla loro abilità nell'aumentare i livelli di GLP, che non è un agente molto efficace per la riduzione del glucosio, non sorprende constatare come questi agenti siano relativamente inefficaci nell'abbassare i livelli di emoglobina glicata. Inoltre, sebbene siano stati sviluppati per essere relativamente specifici per il substrato GLP e non per aumentare i livelli dei molti altri substrati di DPP-IV, nessuno di loro è talmente selettivo da precludere l'alterazione di altri substrati, comprese le proteine coinvolte nell'immunità e altri ormoni. La probabilità di conseguenze inaspettate rimane quindi relativamente alta.

Ciò che sorprende è che, nonostante queste preoccupazioni e limitazioni e nonostante la scarsità di dati pubblicati su trial a lungo termine riguardo la sua efficacia e sicurezza, la sitagliptina sia stata approvata dall'FDA. Al momento della sua approvazione, esisteva un solo trial pubblicato, sottoposto a peer-review e di dimensioni modeste. Questo comprendeva 392 pazienti trattati, seguiti per 18 settimane al fine di valutare efficacia e sicurezza del farmaco [1]. Risultati di altri tre trial sono stati pubblicati entro un mese dall'approvazione [2-4]. Sebbene la sitagliptina sembri abbastanza sicura, i dati pubblicati si riferiscono a test su un numero limitato di pazienti, per un periodo anch'esso limitato (641 pazienti/anno in totale).

## Farmaci antidiabete approvati negli USA

Farmaco	Via di somministrazione	Anno di introduzione o approvazione FDA	Efficacia come monoterapia (misurata come riduzione della concentrazione di emoglobina glicata)
Insulina	Parenterale	1921	≥2,5%
Insulina inalata	Polmonare	2006	1,5%
Sulfonilurea	Orale	1946	1,5%
Biguanidi	Orale	1957	
Metformina*	Orale	1995	1,5%
Inibitori di alfa-glicosidasi	Orale	1995	0,5-0,8%
Tiazolidinadioni	Orale		0,8-1,0%
Troglitazone**	Orale	1997	
Rosiglitazone	Orale	1999	
Pioglitazone	Orale	1999	
Glinidi	Orale	1997	1,0-1,5%
Analoghi GLP***	Parenterale	2005	0,6%
Analoghi amilina	Parenterale	2005	0,6%
Inibitori DPP-IV***	Orale	2006	0,5-0,9%

\* La metformina, disponibile in alcuni Paesi dal 1957, è stata approvata negli Stati Uniti nel 1995.

\*\* Il troglitazone, approvato nel 1997, è stato ritirato dal mercato nel 2000 per epatotossicità.

\*\*\* GLP = peptide simil-glucacone; DPP-IV = dipeptidil peptidasi IV.

Dato che negli Stati Uniti quasi venti milioni di persone soffrono di diabete di tipo 2, c'è il potenziale per un uso esteso di nuovi farmaci contro la malattia. Per esempio, a un anno dall'approvazione del troglitazone nel 1997, si calcola che seicentomila pazienti negli USA lo stessero ricevendo. Sebbene non fosse stata identificata nei test preliminari su circa cinquemila persone una epatotossicità grave, casi di malattia epatica idiosincratca grave iniziarono a comparire a sei mesi dall'approvazione, raggiungendo alla fine una prevalenza di circa uno su quindicimila pazienti. Nelle prime sei settimane dopo l'approvazione, la sitagliptina rappresentava il 14% delle nuove prescrizioni per farmaci per il diabete.

I criteri usati dalla FDA per approvare farmaci antidiabetici sono basati essenzialmente su sicurezza ed efficacia nell'abbassare i livelli di emoglobina glicosilata. Considerando il potenziale di eventi avversi imprevisti, specialmente nel caso di medicinali che hanno effetti biochimici numerosi come gli inibitori della DPP-IV, oltre che la moltitudine di farmaci contro il diabete oggi disponibili, molti dei quali risultano più efficaci della sitagliptina, ci si domanda il motivo della fretta nell'approvare le gliptine.

L'abilità dei medici di giudicare i meriti delle nuove medicine è già limitata – gran parte delle informazioni arrivano infatti da rappresentanti di case farmaceutiche e da materiali promozionali. La scarsità di studi pubblicati sottoposti a peer-review sulla sitagliptina rende poi difficile per i medici valutare benefici e rischi del farmaco o descriverli ai propri pazienti.

Nessuno desidera rallentare lo sviluppo di nuovi farmaci efficaci, specialmente se si tratta di una malattia la cui prevalenza sta raggiungendo dimensioni epidemiche [5]. Comunque, il processo di approvazione da parte dell'FDA per quanto riguarda nuovi medicinali antidiabetici dovrebbe tenere in considerazione il loro contributo aggiuntivo e unico, specialmente quando l'efficacia nella riduzione del glucosio è simile o inferiore a quella di farmaci già disponibili.

La difficoltà dei medici e dei loro pazienti di utilizzare in maniera efficace gli interventi oggi disponibili, costituisce la principale barriera al raggiungimento di una buona qualità della cura.

Il problema non potrà essere risolto rendendo disponibili più medicinali. Una priorità più alta dovrebbe quindi essere data a garantire l'uso efficace ed efficiente dei farmaci che sono già stati sottoposti a trial clinici di alta qualità, invece di continuare a inondare il mercato con sempre più medicinali.

### **Riferimenti bibliografici**

- [1] Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49:2564-71.
- [2] Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.
- [3] Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P, Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24 week, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallelgroup study. *Clin Ther* 2006;28:1556-68.
- [4] Charbonnel B, Karasik A, Jiu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Surveillance System. (Accessed January 11, 2007, at <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics>).

### **Dichiarazione di conflitto di interessi**

David M. Nathan dichiara di essere stato retribuito per le sue lezioni da Pfizer, GlaxoSmithKline e Novartis e di aver ricevuto grant da Novo Nordisk e Sanofi Aventis. Il dottor Nathan dirige il Centro Antidiabetico al Massachusetts General Hospital ed è professore di medicina alla Harvard Medical School, entrambi a Boston.