



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE  
EUSKADI



**INFORME DE EVALUACIÓN**

**LINAGLIPTINA/METFORMINA**

Nombre comercial y presentaciones	<b>▼ JENTADUETO® (Boehringer Ingelheim Internacional GmbH)</b> <b>2,5 mg/1000 mg, 60 comp. recubiertos con película (65,57 €)</b> <b>2,5 mg/850 mg 60 comp. recubiertos con película (65,57 €)</b>
Condiciones de dispensación	<b>Receta médica</b>
Fecha de evaluación	<b>Septiembre 2013</b>
Fecha de comercialización	<b>Enero 2013</b>
Procedimiento de autorización	<b>Centralizado</b>
Código ATC y grupo terapéutico	<b>A10BD11 (Hipoglucemiantes orales en asociación)</b>

**INDICACIÓN<sup>1</sup>**

Indicado junto con la dieta y el ejercicio, para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2):

- en pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o en aquellos que ya estén siendo tratados con la combinación de linagliptina y metformina en comprimidos distintos.
- en combinación con una sulfonilurea (como terapia triple) cuando no estén adecuadamente controlados con la dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea.

La EMA ha publicado con fecha 18 de diciembre de 2013 un dictamen positivo para una nueva indicación, en combinación con insulina (triple terapia), todavía no incluida en ficha técnica. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002279/WC500158692.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002279/WC500158692.pdf)

**CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>**

- Hipersensibilidad a linagliptina y/o metformina o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, precoma diabético.
- Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).
- Cuadros agudos que puedan alterar la función renal, como deshidratación, infección grave y shock.
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación etílica aguda, alcoholismo.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>**

Esta asociación combina dos medicamentos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios.

Linagliptina actúa como inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP-4) provocando un aumento de los niveles de hormonas incretinas, entre ellas el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), lo cual estimula la secreción de insulina y reduce la de

glucagón, de forma glucosa dependiente. Metformina es una biguanida, que disminuye la producción de glucosa hepática, aumenta la sensibilidad a insulina en tejidos periféricos y retrasa la absorción intestinal de glucosa.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1,2</sup>

Estudios de bioequivalencia realizados en sujetos sanos han demostrado que los comprimidos combinados son bioequivalentes a la administración concomitante de las dosis correspondientes de linagliptina y metformina en comprimidos distintos.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1,2</sup>

La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día con las comidas. La dosis debe individualizarse basándose en la pauta posológica que ya estuviera tomando el paciente, sin superar 5 mg de linagliptina más 2.000 mg de metformina al día.

Los pacientes no controlados adecuadamente con metformina sola que empiecen a tomar esta asociación deberán seguir recibiendo la misma dosis de metformina que estuvieran tomando.

Los pacientes que ya estén controlados adecuadamente con linagliptina y metformina administradas en comprimidos distintos y que cambien a la asociación deberán tomar el comprimido con las mismas dosis de linagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Los pacientes no controlados adecuadamente con metformina a la dosis máxima tolerada y una sulfonilurea deben tomar linagliptina 2,5 mg dos veces al día y una dosis de metformina similar a la que ya estaban tomando. Puede ser necesario disminuir la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-10</sup>

No se dispone de ningún ensayo clínico realizado con la asociación a dosis fijas linagliptina/metformina. Por ello, el informe de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>2</sup> incluye diferentes estudios

farmacocinéticos y de bioequivalencia para demostrar que los dos fármacos administrados por separado son bioequivalentes a la administración de la asociación. También concluye la equivalencia de la administración de linagliptina 2,5 mg 2 veces al día frente a 5 mg una vez al día<sup>2,3</sup>.

El informe de autorización de la EMA<sup>2</sup> presenta los resultados de cuatro ensayos clínicos<sup>4-7</sup> en fase III, en los que se administraron por separado linagliptina y metformina (linagliptina+metformina), y en los que, excepto en uno de ellos<sup>7</sup>, la dosis administrada de linagliptina fue de 5 mg una vez al día, que no se corresponde con la posología de la asociación (2,5 mg de linagliptina dos veces al día).

Los resultados de los estudios pivotaes presentados para la autorización de la asociación linagliptina/metformina en doble y triple terapia ya fueron analizados para la autorización de linagliptina<sup>8</sup> y se resumen a continuación:

- El ensayo clínico aleatorizado<sup>4</sup> doble ciego en el que se comparaba la eficacia de linagliptina 5 mg/24 h añadida a metformina ( $\geq 1.500$  mg) frente a placebo + metformina ( $\geq 1.500$  mg) en 701 pacientes con DM2 no controlados con dosis máximas de metformina muestra que a las 24 semanas la diferencia en la disminución de la HbA<sub>1c</sub> respecto al grupo placebo era de -0,64% (IC95%: -0,78 a -0,50; p<0,0001).
- En otro ensayo clínico aleatorizado<sup>5</sup>, doble ciego en 1.058 pacientes con DM2 no controlados adecuadamente con la combinación metformina+sulfonilurea se comparó durante 24 semanas a linagliptina 5 mg/24 h + metformina ( $\geq 1.500$  mg) + sulfonilurea frente a placebo + metformina ( $\geq 1.500$  mg)+ sulfonilurea. La diferencia en la disminución de la HbA<sub>1c</sub> entre el grupo de linagliptina respecto al grupo placebo fue de -0,62% (IC95%: -0,73 a -0,50; p<0,0001).
- Un ensayo clínico de no inferioridad<sup>6</sup>, doble ciego, aleatorizado, de 24 meses de duración en 1.552 pacientes con control glucémico inadecuado con metformina, comparó la terapia combinada de linagliptina 5 mg/24 h + metformina ( $\geq 1.500$  mg/día) frente a glicemipirida (1 a 4 mg/24 h) + metformina ( $\geq 1.500$  mg/día).

Tras 104 semanas de seguimiento, el análisis por intención de tratar mostró que la reducción en HbA<sub>1c</sub> era de -0,16% con linagliptina y de -0,36% con glimepirida. A pesar de que la diferencia entre ambos grupos fue de 0,20% (IC97,5%: 0,09 a 0,30) y el valor superior del intervalo era inferior a 0,35, criterio propuesto por los investigadores como de no inferioridad, la EMA consideró que este estudio de no inferioridad no estaba adecuadamente diseñado porque el criterio de no inferioridad no era el apropiado al ser demasiado amplio, teniendo en cuenta los efectos del tratamiento observados con linagliptina y glimepirida<sup>8,9</sup>.

- Se realizó un estudio<sup>7</sup> durante 24 semanas doble ciego, aleatorizado, diseñado para comparar una terapia inicial de la combinación linagliptina 2,5 mg/12 h + metformina 500 mg/12 h o linagliptina 2,5 mg/12 h + metformina 1.000 mg/12 h frente a cada uno de estos fármacos en monoterapia (linagliptina 5 mg/24 h, metformina 500 mg/12 h o 1.000 mg/12 h) y a placebo en 791 pacientes con DM2, de los que aproximadamente la mitad no habían recibido tratamiento previo con un antidiabético oral (47,5%), requisito que no coincide con la indicación aprobada para la asociación (linagliptina/metformina). La diferencia en la reducción del %HbA<sub>1c</sub> para la combinación linagliptina 2,5 mg/12 h + metformina 500 mg/12 h, frente a metformina 500 mg/12 h y linagliptina 5 mg/24 h, en monoterapia fue de -0,6% (IC95%:-0,8 a -0,4) y -0,8% (IC95%: -1,0 a -0,6), respectivamente. La diferencia en la reducción del %HbA<sub>1c</sub> para la combinación de linagliptina 2,5 mg/12 h + metformina 1.000 mg/12 h frente a metformina 1.000 mg /12 h y linagliptina 5 mg/24 h en monoterapia fue de -0,5% (IC95%: -0,7 a -0,3) y -1,1% (IC95%: -1,4 a -0,9), respectivamente.
- En un ensayo publicado recientemente<sup>10</sup> se analiza el efecto de linagliptina como tratamiento añadido en pacientes de edad avanzada (>70 años). Se trata de un ensayo doble ciego, aleatorizado, de 24 semanas de duración en 241 pacientes con una edad media de 74,9 años con DM2 e insuficiente control glucémico a pesar de estar en tratamiento con metformina,

sulfonilureas, insulina basal o la combinación de estos fármacos. La diferencia en la reducción del %HbA<sub>1c</sub> de linagliptina 5 mg/24 h frente a placebo fue -0,64% (IC 95%: -0,81 a -0,48; p<0,0001).

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas

Para conocer la incidencia de las reacciones adversas asociadas a la combinación linagliptina/metformina se analizaron los datos del estudio pivotal<sup>4</sup> y el análisis conjunto de los ensayos en los que se comparó linagliptina+metformina frente a placebo+metformina<sup>2</sup>. En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo se analizaron 1.322 pacientes tratados con la dosis de linagliptina administrada 2,5 mg/12 h o 5 mg/24 h. Los datos de seguridad a largo plazo se analizaron del ensayo 7 con su extensión y el ensayo 6. La seguridad de la triple terapia se valoró con el ensayo 5.

En el análisis de los ensayos conjuntos, la incidencia global de efectos adversos fue similar en ambos grupos: 50,6% con metformina y 47,8% con linagliptina+metformina. La proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos fue similar (2,6% con metformina frente a 2,3% con linagliptina+metformina) así como la incidencia de efectos adversos graves (2,6% con metformina frente a 2,8% con linagliptina+metformina)<sup>2</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes en el análisis de los ensayos conjuntos fueron infecciones y trastornos gastrointestinales con incidencias parecidas en ambos grupos. Diferencias del 2% o más se observaron en trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo que fueron más frecuentes en el grupo linagliptina+metformina. Por el contrario, los efectos en el metabolismo fueron menos frecuentes en el grupo linagliptina+metformina, siendo menor la incidencia de hiperglucemia, hipoglucemia e hipertrigliceridemia<sup>2</sup>.

El perfil de efectos adversos observados es concordante con el perfil de los fármacos en monoterapia: alteraciones gastrointestinales y prurito

para metformina, y nasofaringitis, hipersensibilidad, tos y pancreatitis para linagliptina<sup>2</sup>.

Respecto a la incidencia de **hipoglucemias**, los datos obtenidos del análisis de los ensayos que compararon linagliptina+metformina con metformina sola, mostraron una menor incidencia con la combinación (1,1% vs 2,1%)<sup>2</sup>. La incidencia aumenta cuando al tratamiento se añade una sulfonilurea. En doble terapia, cuando se comparó la asociación linagliptina+metformina con sulfonilurea+metformina, la diferencia en el porcentaje de hipoglucemias fue significativa a favor de linagliptina (linagliptina+metformina 7,5% vs glimepirida+metformina 36,1%)<sup>2,6</sup>. En triple terapia, se observó una incidencia de hipoglucemias del 22,7% con la asociación linagliptina+metformina+sulfonilurea frente a 14,8% en el grupo placebo+metformina+sulfonilurea<sup>5</sup>.

Linagliptina en monoterapia y en terapia combinada con metformina y con metformina + sulfonilurea no parece tener efecto sobre el peso. En el ensayo de no inferioridad<sup>6</sup> frente a glimepirida, los pacientes tratados con linagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso en pacientes tratados con glimepirida (-1,4 kg frente a 1,3 kg, respectivamente, siendo la diferencia entre tratamientos: -2,7 kg, IC95%: -3,2 a -2,2).

Los datos post-comercialización recogen la asociación entre el uso de linagliptina y el riesgo de **pancreatitis aguda**. En total se ha informado de 10 casos de problemas pancreáticos: 8 casos ocurrieron durante el tratamiento con linagliptina+metformina y 2 durante el tratamiento con glimepirida+metformina. La tasa de incidencia de pancreatitis de linagliptina+metformina es similar a los datos que se obtienen durante el tratamiento de linagliptina en monoterapia<sup>2</sup>.

En una nota reciente de la EMA<sup>11</sup>, se concluye que no puede confirmarse la relación de un aumento del riesgo de **cáncer de páncreas** asociado a los inhibidores de la DPP-4 y los análogos del péptido GLP-1, ya que el número de casos es muy pequeño. Debido a las incertidumbres sobre el efecto de estos fármacos sobre el páncreas a largo plazo, se han iniciado dos estudios sobre el perfil de seguridad de

los fármacos antidiabéticos, haciendo hincapié en su seguridad pancreática. Los primeros resultados se esperan para la primavera de 2014.

En un metanálisis<sup>12</sup> de 8 ensayos clínicos en fase III (de 18 semanas a 12 meses de duración) con 5.239 pacientes con DM2 se observó que el tratamiento con linagliptina no se asoció a un aumento del **riesgo cardiovascular**. La variable compuesta de valoración definida como la aparición o el tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina de pecho inestable fue significativamente menor en linagliptina frente a los controles (comparadores activos -glimepirida y voglibosa- y placebo) (HR= 0,34; IC95%: 0,16 a 0,70). A pesar de estos resultados, linagliptina en combinación con metformina se asoció a angina de pecho e isquemia cardiaca<sup>2</sup> (4 y 2 eventos, respectivamente, frente a 0 con metformina sola) por lo que es preciso disponer de más información, razón por la cual la EMA ha solicitado un estudio de la seguridad cardiovascular de linagliptina en pacientes de alto riesgo (estudio 1218.74 o CAROLINA) que está actualmente en marcha. La duración del estudio será de 8 años y se realizará un primer análisis cuando se produzcan los 80 primeros eventos y haya pasado al menos 1,5 años desde la aleatorización del primer paciente.

#### Advertencias y precauciones especiales de uso<sup>1</sup>

- No debe utilizarse en pacientes con **DM1** ni para el tratamiento de la **cetoacidosis diabética**.
- **Pancreatitis**: en la experiencia post-comercialización con linagliptina se han recogido notificaciones de pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda como el dolor abdominal grave y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis, debe interrumpirse el tratamiento.
- **Acidosis láctica**: es una complicación metabólica muy rara pero grave que se puede producir por acumulación de metformina principalmente en pacientes con fallo renal significativo.
- **Cirugía**: el tratamiento debe suspenderse 48 h antes de una cirugía programada con anestesia general, espinal o epidural y debe reanudarse

pasadas 48 h desde la cirugía y sólo después de haber reevaluado la función renal y comprobado que es normal.

- **Administración de medios de contraste yodados:** su administración puede causar fallo renal asociado a acidosis láctica en pacientes tratados con metformina. Debe interrumpirse el fármaco antes o en el momento de realizar la prueba y no reanudarse hasta pasadas 48 h y únicamente después de haber evaluado de nuevo la función renal.
- **En combinación con insulina:** no se ha estudiado suficientemente el uso del fármaco en combinación con insulina.

### Uso en situaciones especiales<sup>1</sup>

- **Embarazo/Lactancia:** no utilizar.
- **Población pediátrica (<18 años):** no se recomienda su uso, ya que no hay datos disponibles que establezcan la eficacia y seguridad en esta población.
- **Pacientes de edad avanzada:** utilizar con precaución. Se recomienda monitorizar periódicamente la función renal. La experiencia clínica es limitada en los mayores de 80 años<sup>2</sup>.
- **Insuficiencia renal:** no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Contraindicado en insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).
- **Insuficiencia hepática:** contraindicado.

### Interacciones<sup>1</sup>

Linagliptina no presenta un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, y viceversa.

No hay estudios de interacciones con la asociación linagliptina/metformina pero sí se han realizado dichos estudios con linagliptina y metformina individualmente.

La información disponible sobre interacciones de linagliptina se recoge en su informe de evaluación<sup>8</sup> publicado en 2013. No se observaron interacciones clínicamente significativas con glibenclámda, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales cuando se administran de forma concomitante.

Respecto a metformina, pueden producirse interacciones con sustancias catiónicas que se

eliminan mediante secreción tubular (amilorida, cimetidina, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprim o vancomicina) y debe evitarse el consumo de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol por el mayor riesgo de acidosis láctica en la intoxicación etílica aguda.

### Plan de Riesgos de la EMA<sup>2</sup>

Se ha establecido un plan de gestión de riesgos con el fin de detectar riesgos importantes del fármaco como hipoglucemia, pancreatitis, acidosis láctica, lesiones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad, infecciones y alteraciones de la función renal. También se pretende obtener más información en los subgrupos de población donde no existen datos disponibles o son muy escasos: pacientes con alto riesgo cardiovascular con eventos cardiovasculares recientes, en pacientes >80 años, pacientes pediátricos, embarazo y lactancia, reacciones adversas cancerígenas, idiosincrásicas, inmunológicas y en pacientes en tratamiento con inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp.

La seguridad a largo plazo de linagliptina es desconocida. Además de las incretinas, otras hormonas gastrointestinales, neuropéptidos, citocinas y quimiocinas son sustratos de la DPP-4. Este enzima tiene un papel importante en el sistema inmunitario. Se desconoce si la inhibición de esta actividad podría tener efectos adversos a largo plazo.

### ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármacos comparadores:** linagliptina y metformina administrados por separado, gliptinas+metformina, sulfonilureas+metformina como combinación más recomendada, o pioglitazona+metformina.

#### Eficacia. SIMILAR o NO INFERIOR:

- **En terapia doble,** linagliptina+metformina ha mostrado una reducción de la HbA<sub>1c</sub> de -0,64% respecto a placebo+metformina. En la comparación linagliptina+metformina frente a glimepirida+metformina, la EMA consideró que el estudio no estaba bien diseñado para establecer la no-inferioridad por lo que no puede valorarse correctamente la eficacia comparada.

No existe una comparación directa de linagliptina+metformina frente a pioglitazona+metformina ni tampoco frente a otras asociaciones de gliptinas+metformina.

- **En terapia triple**, linagliptina+metformina asociada a sulfonilurea ha mostrado una reducción de la HbA<sub>1c</sub> de -0,62% respecto a placebo + metformina+ sulfonilurea.

**Seguridad. SIMILAR a otras asociaciones gliptina/metformina.**

El perfil de seguridad es similar a la asociación de otras gliptinas con metformina. En la comparación directa con glimepirida+metformina, la incidencia de hipoglucemia en el grupo de linagliptina fue de 7% frente a 36% en el grupo de glimepirida.

Existe riesgo de pancreatitis aguda asociado a la utilización de gliptinas, también se han notificado casos de reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y reacciones anafilácticas. Por todo ello, es necesario establecer su seguridad a largo plazo, también en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4

relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas, etc.).

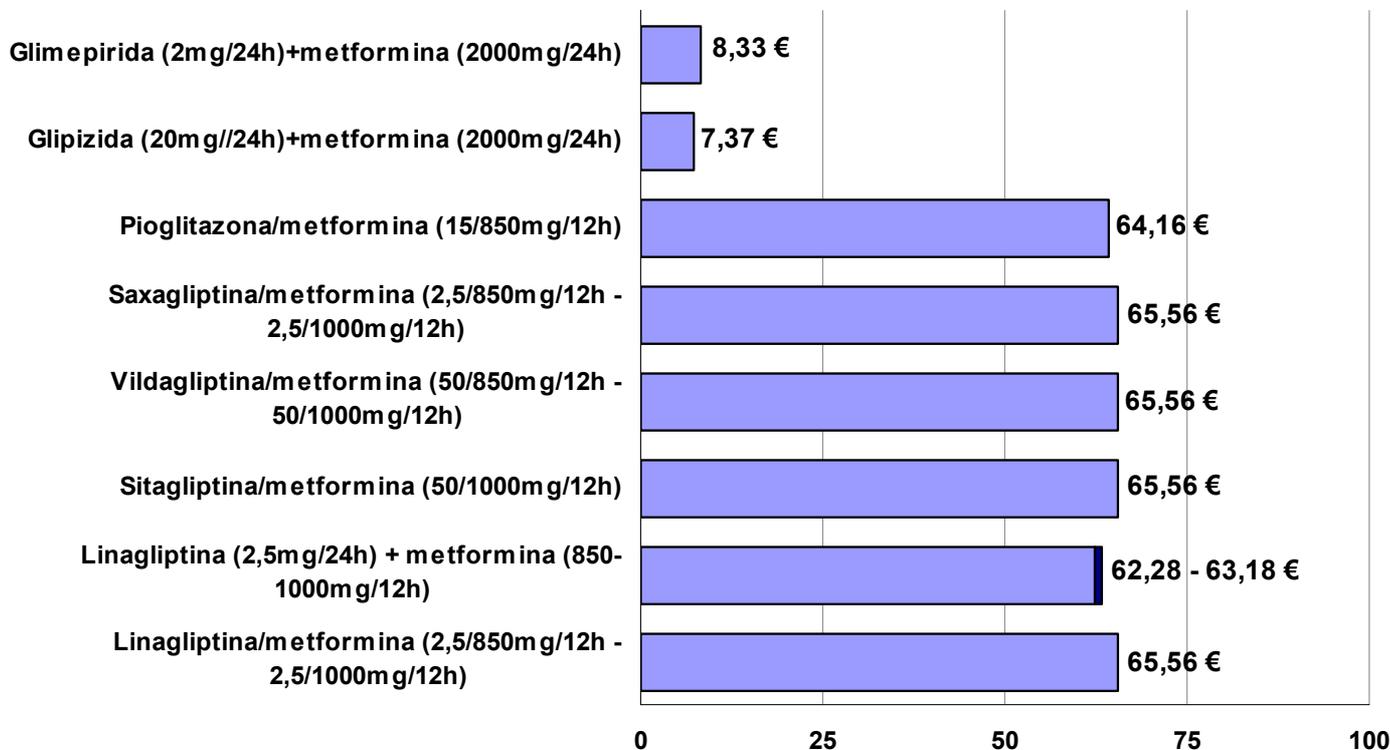
**Pauta. SUPERIOR a la administración de fármacos por separado. SIMILAR a otras combinaciones gliptina/metformina.**

La asociación linagliptina/metformina presenta la ventaja potencial de administrar menos comprimidos en cada toma. Esta posible ventaja no ha sido evaluada en estudios dirigidos a valorar la adherencia al tratamiento.

**Coste. MÁS CARO.**

Su coste resulta un poco más caro que la administración de sus componentes por separado pero es similar al de otras asociaciones de inhibidores DPP-4 con metformina. Respecto a la combinación sulfonilurea+metformina, que es el tratamiento más recomendado por las guías de práctica clínica en terapia doble, la asociación linagliptina/metformina presenta un coste significativamente superior.

**COSTE TRATAMIENTO (€/MES (30 DÍAS))**



Bot Plus 2.0, diciembre 2013

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el tratamiento de la DM2 las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>13,14</sup> consideran como primera opción metformina cuando el control glucémico es inadecuado con dieta y ejercicio y añadir la sulfonilurea para mejorar el control. En terapia doble<sup>14</sup>, las gliptinas se consideran una de las alternativas a las sulfonilureas cuando estas están contraindicadas o no se toleran o el riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso es importante y en terapia triple en adición a la combinación de metformina más sulfonilurea cuando el control glucémico es insuficiente y puede producirse una ganancia de peso relevante<sup>14</sup>. La Agencia Canadiense (CADTH) ha publicado recientemente una actualización de las recomendaciones en doble terapia<sup>15</sup>, donde las sulfonilureas siguen siendo considerados como los fármacos más coste-efectivos para asociarlos a metformina, reconociendo el menor incremento de peso y riesgo de hipoglucemias que presentan los inhibidores de la DPP-4. En triple terapia, la CADTH<sup>16</sup> considera la insulina NPH como el fármaco más coste-efectivo para asociarlo a la combinación de metformina y sulfonilurea. En estos informes se precisa que serían necesarios estudios con una duración adecuada para conocer la eficacia de cada fármaco en relación a la duración del efecto del tratamiento, a las complicaciones a largo plazo de la diabetes y a la calidad de vida. La guía NICE<sup>13</sup> incluye la alternativa de asociación de las gliptinas con indicación autorizada con sulfonilurea cuando la metformina esta contraindicada, así como la adición a la combinación metformina más sulfonilurea cuando la insulina no es aceptada o apropiada. A los seis meses de tratamiento debe valorarse la continuidad, si la reducción de la HbA<sub>1c</sub> es < 0,5%, recomiendan suspender la gliptina.

La eficacia y la seguridad de la asociación de linagliptina/metformina se extrapolan de estudios farmacocinéticos y de bioequivalencia realizados con cada uno de los componentes por separado y la asociación a dosis fijas.

No se conocen los efectos de la asociación linagliptina/metformina sobre la morbilidad y mortalidad ya que en todos los ensayos de eficacia la variable principal ha sido la variación de la HbA<sub>1c</sub>, incluso en aquellos que se diseñaron con un

seguimiento durante un periodo de tiempo más prolongado.

En los ensayos controlados con placebo, tanto de doble terapia como de triple terapia, la asociación de linagliptina 5 mg/24 h a metformina, a sulfonilureas o a metformina+sulfonilurea se tradujeron en un efecto modesto sobre el porcentaje de reducción de HbA<sub>1c</sub> (en torno a -0,60%)<sup>4,5</sup>. Las tasas de hipoglucemias fueron bajas (1,1%)<sup>2</sup> y aumentaron considerablemente cuando se asociaron a sulfonilureas (22,7%)<sup>5</sup>.

No se dispone de estudios de comparación directa con otros inhibidores de la DPP-4. Respecto a las comparaciones directas con otros antidiabéticos orales, únicamente en un estudio la combinación linagliptina+metformina se comparó con glimepirida+metformina, aunque dicho ensayo fue cuestionado por la EMA que consideró que no estaba bien diseñado para establecer la no-inferioridad.

Los efectos adversos de la asociación linagliptina/metformina son similares a los observados con cada uno de los componentes por separado.

Los datos de post-comercialización de los inhibidores de la DPP-4 indican que existe un cierto riesgo de pancreatitis aguda asociada a su uso. No obstante, la EMA ha concluido recientemente que no puede confirmarse la relación de un aumento de riesgo de cáncer de páncreas asociado a los inhibidores de la DPP-4 y los análogos del péptido GLP-1<sup>11</sup>. Linagliptina no parece asociarse a un incremento del riesgo cardiovascular, pero para establecer su perfil de seguridad en este aspecto está en marcha el estudio CAROLINA en pacientes de alto riesgo cardiovascular<sup>2</sup>.

Linagliptina en monoterapia no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada o grave. Sin embargo este posible beneficio no es tal cuando se utiliza en terapia combinada con metformina, al estar esta contraindicada cuando el aclaramiento de creatinina es <60 ml/min.

La asociación linagliptina/metformina presenta la ventaja potencial de administrar menos comprimidos

en cada toma, aunque no se ha estudiado la adherencia al tratamiento en los pacientes que utilizan esta asociación. Además, su coste es muy superior al de la combinación más recomendada como terapia doble, sulfonilurea+metformina.

Aunque la asociación linagliptina/metformina presenta alguna ventaja posológica, un menor riesgo de hipoglucemias acompañado de una disminución de peso, no ha demostrado superioridad en la eficacia clínica, presenta incertidumbres sobre su seguridad, a corto y a largo plazo, y tiene un coste muy superior a otras alternativas. Teniendo en cuenta todo lo anterior, la asociación linagliptina/metformina no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.

## CONCLUSIONES

La asociación a dosis fijas de linagliptina con metformina ha sido autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no alcanzan un control glucémico adecuado en monoterapia con metformina a dosis máxima, o que ya están en tratamiento con ambos fármacos administrados por separado, y también en terapia triple en combinación con una sulfonilurea. Diciembre 2013, dictamen positivo de la EMA: indicada en triple terapia en combinación con insulina .

Se ha establecido la bioequivalencia de la asociación a dosis fijas y la de sus componentes por separado, y la de linagliptina 2,5 mg administrada en dos dosis y en dosis única de 5 mg.

En los ensayos controlados con placebo, tanto de doble terapia como de triple terapia, la asociación de linagliptina 5 mg/24 h a metformina, a sulfonilureas o a metformina+sulfonilurea se tradujo en un efecto modesto sobre el porcentaje de reducción de HbA<sub>1c</sub> (en torno a -0,60%).

La asociación linagliptina+metformina presenta un perfil de seguridad similar al de sus componentes por separado, con una menor incidencia de hipoglucemias y una disminución de peso en comparación con glimepirida+metformina. El perfil de seguridad de linagliptina no está suficientemente establecido y su uso se ha asociado a riesgo de pancreatitis.

La asociación a dosis fijas linagliptina/metformina presenta como ventaja potencial la comodidad en la posología pero con un coste superior a otras alternativas de primera elección.

A la vista de las evidencias disponibles, la comercialización de la asociación a dosis fijas linagliptina/metformina no aporta ventajas frente a las alternativas disponibles con anterioridad, por lo que no supone un avance terapéutico.

**FRASE RESUMEN: Valorar escasos beneficios frente a posibles riesgos para el páncreas.**

**CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”**



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica de Jentaduet®. Laboratorio Boehringer-Ingelheim International GmbH. Consultado julio 2013. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002279/WC500130969.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002279/WC500130969.pdf).
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR – Public assessment report). Jentaduet® DCI: linagliptin / metformin. EMEA/H/C/002279; 2011. Consultado julio 2013. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002279/WC500130972.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002279/WC500130972.pdf).
3. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, Toorawa R, Weber-Born S, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin 2,5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28:1465-74.
4. Taskinen MR, Rosenstock K, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, et al. Safety and efficacy of linagliptina as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:65-74.
5. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptina in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med.* 2011;28:1352-61.
6. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, Von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;380(9840):475-83.
7. Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, Von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:565-74.
8. Informe de evaluación de linagliptina. Nº 202/2013. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. Consultado julio 2013. Disponible en URL: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medicamento/es\\_nme/adjuntos/linagliptina\\_informe.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/linagliptina_informe.pdf).
9. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR – Public assessment report). Trajenta® DCI: linagliptina. EMA/H/C/002110; 2011. Consultado septiembre 2013. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002110/WC50015748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002110/WC50015748.pdf).
10. Barnett HA, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptina for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013. 382(9902):1413-23.
11. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Press release. Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded. July 2013. EMA/463027/2013. Consultado Julio 2013. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146619.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf).
12. Johansen OE, Neubacher D, Von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovascular Diabetology.* 2012;11:1-10.
13. National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. Consultado julio 2013. Disponible en URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance/pdf/English>.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: guideline nº 116. March 2010. Consultado febrero 2013. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Optimal Use Report: Second Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes-Update. July 2013. Consultado julio 2013. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512\\_DiabetesUpdate\\_Second-line\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_DiabetesUpdate_Second-line_e.pdf).
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Optimal Use Report: Third Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes-Update. July 2013. Consultado julio 2013. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512\\_Diabetes%20Update\\_Third-line\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes%20Update_Third-line_e.pdf).

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.*

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI  
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 211/2013

ISSN 2171-8954

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión) y pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p><b>1218.63</b></p> <p>Barnett et al. Lancet.2013.</p> <p>Financiado por Boehringer Ingelheim.</p> <p><b>Ref. 10.</b></p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.</p> <p><b>Duración:</b> 24 semanas</p> <p><b>Objetivo:</b> Demostrar la <b>eficacia y seguridad de linagliptina en pacientes con DM2 y edad ≥70 años</b> e inadecuado control glucémico que están en tratamiento con otros antidiabéticos.</p>	<p><b>N=241</b> pacientes Media de edad :74,9 años HbA1c media basal: 7,8% DE:0,8</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> ≥70 años HbA<sub>1c</sub>≥ 7 %. En tratamiento con metformina, sulfonilureas o insulina basal o combinaciones de estos fármacos en dosis estables en las últimas 8 semanas.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> glucosa plasmática en ayunas &gt;13,3 mmol/L, función hepática alterada, infarto de miocardio, ictus o accidente isquémico transitorio en los 3 meses previos al estudio, cirugía bariátrica previa, insuficiencia renal (creatinina sérica ≥1,5 mg/dl). Tratamiento actual con insulina rápida o mezcla o esteroides sistémicos. Tratamiento en los 3 meses previos con una tiazolidindiona, un inhibidor de la α-glucosidasa, meglitinida, un agonista del receptor GLP-1, otro inhibidor de la DPP-4 o un fármaco antiobesidad.</p> <p><b>2 grupos:</b> - <b>LINA 5:</b> Linagliptina 5 mg/24 h + terapia antidiabética previa (n=162) - <b>PLB:</b> Placebo + terapia antidiabética previa (n=79)</p>	<p><b>Eficacia</b> <b>Variable principal:</b> cambios en %HbA<sub>1c</sub> respecto al basal (semana 24)</p> <p><b>Seguridad</b> Aparición de efectos adversos Incidencia y gravedad. Discontinuación debido a efectos adversos. Hipoglucemia y eventos CV Cambios en signos vitales, pruebas de laboratorio y tratamiento anterior.</p> <p>Aparición de efectos adversos preespecificados: reacciones de hipersensibilidad (angioedema, anafilaxia), insuficiencia renal, alteraciones hepáticas, reacciones adversas cutáneas y pancreatitis.</p>	<p><b>Cambio %HbA<sub>1c</sub> respecto al basal:</b> - LINA 5 : - 0,61% - PLB: 0,04% Diferencia entre grupos: -0,64%, IC95%: -0,81% a -0,48%; p&lt;0,0001</p> <p><b>EA relacionados con el tratamiento:</b> - LINA 5 : 21% - PLB: 13,9%</p> <p>Abandonos debidos a efectos adversos: - LINA 5: 8 (4,9%) - PLB: 1 (1,3%)</p> <p><b>Hipoglucemia:</b> - LINA 5: 39 (24,1%) - PLB: 13 (16,5 %)</p> <p>OR=1,58; IC95% (0,78 a 3,78); p=0,2083</p>	<p>Porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento de rescate: LINA 5: 4,1% (7 de 160) PLB: 14,1% (11 de 78)</p> <p>¿Considera adecuado el comparador? Sí.</p> <p>¿Considera adecuada la variable de medida? Sí.</p> <p>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? Sí.</p> <p>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? Sí. Aporta información relativa a la utilización de linagliptina en pacientes ancianos (&gt;70 años), sobre los que los datos disponibles eran escasos.</p> <p>Otros comentarios: el tratamiento de los pacientes al inicio era muy heterogéneo. Cerca de un 40% de los pacientes estaban en tratamiento con Metformina+Sulfonilurea.</p>	<p><b>Total: 5 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

CV: cardiovasculares; DM2: Diabetes Mellitus 2; EA: Efectos adversos; ECG: electroencefalograma; EPAR: Informe europeo público de evaluación; GPA: glucosa plasmática en ayunas; IC: intervalo de confianza; IMC: Índice Masa Corporal; LINA: linagliptina; MET: metformina; PLB: placebo.

(\*) **Rango de puntuación:** 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.