



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

LINAGLIPTINA

Nombre comercial y presentación	▲ TRAJENTA® (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH) 5 mg 30 comp (59,95 €)
Condiciones de dispensación	Receta médica
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de comercialización	Febrero 2012
Fecha de evaluación	Agosto 2012
Grupo terapéutico	A10BH

INDICACIONES^{1,2}

En el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para mejorar el control glucémico en adultos:

- como **monoterapia** en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en los que metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal.
- como tratamiento **en combinación**:
 - **con metformina** cuando la dieta y el ejercicio, junto con metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
 - **con una sulfonilurea y metformina** cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.
 - **con insulina con o sin metformina**, cuando estos tratamientos solos, con dieta y ejercicio no proporcionen un control glucémico adecuado³.

CONTRAINDICACIONES¹

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Inhibe la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), responsable de la degradación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar a glucagón) y GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa). Esta inhibición origina un aumento de los niveles de hormonas incretinas, que estimula la secreción de insulina y reduce la de glucagón, de forma glucosa dependiente.

FARMACOCINÉTICA^{1,2}

Linagliptina se absorbe rápidamente tras la administración oral, alcanzando la concentración plasmática máxima de 1,5 a 2,5 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es del 30%.

La unión a proteínas plasmáticas es del 70-80% y se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP3A4.

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen de forma trifásica, con una vida media terminal larga, de más de 200 horas, que está principalmente relacionada con la unión saturable y fuerte de linagliptina a DPP-4 y que no contribuye a la acumulación del medicamento. La semivida

efectiva para la acumulación de linagliptina, determinada a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina, es de 11,4 horas.

Aproximadamente el 90% de la dosis se excreta inalterada en las heces y el 5% en orina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis es de 5 mg una vez al día.

Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrar linagliptina de forma concomitante.

En combinación con una sulfonilurea o con insulina puede considerarse una dosis menor de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día.

Si se olvida una dosis, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No tomar dos dosis el mismo día.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹⁵

El informe de autorización de la EMA² incluyó cuatro estudios pivotaes aleatorizados, doble ciego de 24 semanas de duración y controlados con placebo en pacientes con DM2, uno en monoterapia⁴ y tres en terapia combinada, con metformina⁵, con metformina más una sulfonilurea⁶ y con pioglitazona⁷, indicación no aprobada. En todos los estudios la variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de glucohemoglobina (HbA_{1c}) con respecto a los valores basales. La duración media de los ensayos fue de tan solo 24 semanas por lo que se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo sobre las complicaciones en la DM2.

En monoterapia

Un estudio⁴ de 24 semanas de duración evaluó la eficacia y seguridad de linagliptina a dosis de 5 mg/día (n=336) controlado con placebo (n=167) en pacientes con DM2 con un nivel basal medio de HbA_{1c} de 8%, tratados o no previamente con un antidiabético (a excepción de glitazonas, insulina,

análogos GLP-1). A las 24 semanas, en el grupo con linagliptina se observó una mejora significativa en los niveles de HbA_{1c} (cambio de -0,69%, IC95%: -0,85 a -0,53, p<0,0001, en comparación con placebo). Esta disminución en la HbA_{1c} es ligeramente inferior a la esperada con metformina, sulfonilureas o pioglitazona^{8,9} y similar a gliptinas¹⁰. Se observó diferente respuesta del grupo placebo en el cambio de los niveles de HbA_{1c} en los pacientes asiáticos incluidos en el estudio respecto a los caucásicos, siendo superior el cambio en %HbA_{1c} del grupo linagliptina frente a placebo en los pacientes asiáticos (-0,91%) que en los caucásicos (-0,52%)², dato al límite de la relevancia clínica.

El informe de la EMA² incluyó otro estudio de apoyo aleatorizado, doble ciego, que no está publicado pero que también recoge el informe de la FDA¹¹. En la primera parte del ensayo se comparó durante 18 semanas linagliptina 5 mg/día (n=151) frente a placebo (n=76) en pacientes con DM2 con un nivel basal medio de HbA_{1c} de 8%. El 93% de los pacientes que se incluyeron presentaban intolerancia gastrointestinal a metformina. El cambio en %HbA_{1c} fue de -0,57% (IC95%: -0,89 a -0,26).

Se observó diferente respuesta del grupo placebo en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos siendo el cambio en %HbA_{1c} del grupo linagliptina frente al grupo placebo a las 18 semanas superior en los pacientes asiáticos (-0,80%) que en los caucásicos (-0,45%). En la segunda parte del estudio, de 34 semanas, se comparó linagliptina 5 mg/día frente a glimepirida. El grupo con placebo se trató con glimepirida y se observó una reducción del % HbA_{1c} respecto al valor basal de -0,82% para glimepirida y -0,44% para linagliptina.

No existen ensayos publicados comparativos frente a otros antidiabéticos orales en monoterapia a excepción de un estudio¹², que el informe de autorización de la EMA² no lo considera relevante, en el que el comparador es voglibosa (inhibidor alfa-glucosidasa), medicamento no comercializado en Europa. En el ensayo aleatorizado, doble ciego se incluyeron 561 pacientes japoneses con DM2, nivel basal medio de HbA_{1c} de 8,01% y se compararon linagliptina 5 mg/día y 10 mg/día frente a placebo durante 12 semanas y frente a voglibosa 0,2 mg/12h durante 26 semanas. A las 12 semanas los cambios en los niveles de HbA_{1c} fueron de -0,87% (IC95%:

-1,04 a -0,70) y -0,88% (IC95%: -1,05 a -0,71) para linagliptina 5 mg/día y 10 mg/día frente a placebo, respectivamente. A las 26 semanas fueron de -0,32 (IC95%: -0,49 a -0,15) y -0,39% (IC95%: -0,56 a -0,21) para linagliptina 5 mg/día y 10 mg/día frente a voglibosa 0,2 mg/12h respectivamente.

Terapia combinada (estudios de adición): doble terapia

Linagliptina+metformina frente a placebo+metformina⁵

En 701 pacientes con DM2 no controlados con dosis de ≥ 1.500 mg de metformina, se comparó linagliptina 5 mg + metformina (n=524) frente a placebo+metformina (n=177) durante 24 semanas. Se observó una diferencia en la disminución de la HbA_{1c} respecto al grupo placebo de -0,64% (IC95%: -0,78 a -0,50; p<0,0001).

La respuesta observada en el cambio de la HbA_{1c} del grupo placebo fue diferente en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos, siendo superior la diferencia en %HbA_{1c} entre el grupo linagliptina+metformina frente a placebo+metformina en los pacientes asiáticos (-0,73%) que en los caucásicos (-0,51%)².

En un estudio¹³ no pivotal de 12 semanas de duración, doble ciego, 333 pacientes con DM2 no controlados adecuadamente con metformina se aleatorizaron para recibir linagliptina (1 mg, 5 mg o 10 mg una vez al día) + metformina, placebo+metformina o glimepirida (1 mg a 3 mg una vez al día en fase abierta) + metformina. El cambio en %HbA_{1c} frente a placebo fue de -0,40% (p=0,006), -0,73% (p<0,001) y -0,67% (p<0,001) para la linagliptina de 1 mg, 5 mg y 10 mg, respectivamente, y de -0,93% (p<0,0001) para el grupo de glimepirida.

Linagliptina+pioglitazona frente a placebo+pioglitazona (terapia combinada no aprobada por la EMA²).

Se realizó un estudio⁷ en 389 pacientes con DM2 durante 24 semanas y se comparó linagliptina 5 mg/día + pioglitazona 30 mg/día frente a placebo+pioglitazona 30 mg/día. El cambio en %HbA_{1c} respecto al grupo placebo fue de -0,51% (IC95%: -0,71 a -0,30), al límite de la relevancia clínica.

La diferente respuesta en el cambio de la HbA_{1c} del grupo placebo en los pacientes asiáticos respecto a la de los europeos, supuso que la diferencia en el %HbA_{1c} entre el grupo linagliptina + pioglitazona respecto a placebo + pioglitazona fuera superior en los pacientes asiáticos (-0,91%) que en los europeos (-0,37%).

Considerando estos resultados de eficacia sin relevancia clínica en población europea y el efecto aditivo de linagliptina combinada con pioglitazona en la ganancia de peso (diferencia de 1,1 kg entre ambos grupos, IC95%: 0,2 a 2), la EMA² no autorizó esta combinación.

Linagliptina+metformina frente a glimepirida+metformina

Estudio¹⁴ de no inferioridad, doble ciego, aleatorizado, en el que se comparó en 1.552 pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina, la terapia combinada de linagliptina 5mg/día + metformina ≥ 1.500 mg (n=777) frente a glimepirida (1 a 4) mg/día + metformina ≥ 1.500 mg (n=775). El margen de no inferioridad predefinido consideraba que el límite superior del IC 97,5% de la diferencia entre el tratamiento con linagliptina y glimepirida en el cambio medio ajustado de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} fuera $\leq 0,35\%$. Tras 104 semanas en el grupo de linagliptina hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia comparado con los pacientes tratados con glimepirida (5,8% frente a 1,9%), por lo que no estaban balanceados los dos grupos para dar por válido el análisis por protocolo al faltar estos pacientes².

En el análisis por intención de tratar la reducción en el %HbA_{1c} fue de -0,16% para el grupo de linagliptina y -0,36% para el grupo de glimepirida, siendo la diferencia entre ambos grupos de 0,20% (IC97,5%: 0,09 a 0,30). El valor superior del intervalo fue inferior a 0,35 por lo que se cumplía el criterio de no inferioridad propuesto por los investigadores, aunque al no incluir el cero en el valor inferior del intervalo, linagliptina fue estadísticamente inferior a glimepirida. La EMA² 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. Además, aproximadamente el 50% de los pacientes del grupo de glimepirida no

recibieron la dosis máxima de 4 mg/día. El 24,7% de los pacientes del grupo de linagliptina requirieron medicación de rescate frente al 21,5% del grupo de glimepirida.

Terapia combinada (estudios de adición): triple terapia

Linagliptina + metformina + sulfonilurea frente a placebo + metformina + sulfonilurea⁶

En 1.058 pacientes con DM2 no controlados adecuadamente con la combinación (metformina + sulfonilurea), se comparó durante 24 semanas linagliptina 5 mg + metformina + sulfonilurea (n=793) frente a placebo + metformina + sulfonilurea (n=265). La diferencia en el %HbA_{1c} entre el grupo linagliptina respecto al grupo placebo fue de -0,62% (IC95%: -0,73 a -0,50; p<0,0001).

En este estudio también se observó diferente respuesta en el cambio de la HbA_{1c} del grupo placebo en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos. La reducción en el %HbA_{1c} entre el grupo linagliptina + metformina + sulfonilurea respecto al grupo placebo + metformina + sulfonilurea fue superior en los pacientes asiáticos (-0,69%) que en los caucásicos (-0,47%).

Combinación con insulina

Dos estudios no publicados, realizados en pacientes de ≥65 o 70 años, han evaluado la eficacia y seguridad de linagliptina 5 mg adicionada al tratamiento con insulina sola o en combinación².

Combinación inicial (indicación no aprobada)

Se realizó un estudio¹⁵ durante 24 semanas, doble ciego, aleatorizado en 791 pacientes con DM2 para comparar una terapia inicial de combinación de (linagliptina 2,5 mg + metformina 500 mg) 2 veces al día o (linagliptina 2,5 mg + metformina 1000 mg) 2 veces al día frente a cada uno de estos fármacos en monoterapia (linagliptina 5 mg/día, metformina 500 mg o 1.000 mg 2 veces al día) y a placebo. 66 pacientes con HbA_{1c}≥11% que no cumplían criterio para la aleatorización se incluyeron en una rama de tratamiento abierto con (linagliptina 2,5 mg + metformina 1.000 mg) 2 veces al día. Los cambios en el %HbA_{1c} frente a placebo se detallan en la tabla 1.

Tabla 1. Reducción del %HbA_{1c} de la terapia inicial frente a placebo.

Terapia inicial frente a placebo	Reducción %HbA _{1c} frente a placebo
linagliptina 2,5 mg + metformina 1.000 mg 2 veces al día	-1,7% IC95%: -2,0 a -1,4
linagliptina 2,5 mg + metformina 500 mg 2 veces al día	-1,3% IC95%: -1,6 a -1,1
metformina 1.000 mg 2 veces al día	-1,2% IC95%: -1,5 a -0,9
metformina 500mg 2 veces al día	-0,8% IC95%: -1,0 a -0,5
linagliptina 5 mg/día	-0,6% IC95%: -0,9 a -0,3

La diferencia en el %HbA_{1c} de la combinación linagliptina 2,5 mg + metformina 1.000 mg (2 veces al día) frente a metformina 1.000 mg (2 veces al día) y linagliptina 5 mg/día fue de -0,5% (IC95%: -0,7 a -0,3) y -1,1% (IC95%: -1,4 a -0,9), respectivamente. Para la combinación linagliptina 2,5 mg + metformina 500 mg (2 veces al día) el cambio en los niveles de HbA_{1c} frente a metformina 500 mg (2 veces al día) y linagliptina 5 mg/día fue de -0,6% (IC95%: -0,8 a -0,4) y -0,8% (IC95%: -1,0 a -0,6) respectivamente.

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹

En el análisis conjunto de los estudios controlados con placebo incluido en el informe de la EMA², la tasa de abandono por efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron placebo (n=1.183) en comparación con los tratados con linagliptina 5 mg (n=2.566): 3,6% frente a 2,3%.

La incidencia de efectos adversos relacionados con el fármaco fue mayor en el grupo de linagliptina que en el grupo control (10,4% frente a 8,5%). La incidencia de hipoglucemia fue del 5,0% en el grupo linagliptina y 2,4% en el grupo placebo². Ninguna de las hipoglucemias fue clasificada como grave. En el ensayo de no inferioridad¹⁴ frente a glimepirida, la incidencia de hipoglucemia en el grupo de linagliptina fue de 7% frente a 36% en el grupo de glimepirida. En el ensayo⁶ de triple terapia, la combinación linagliptina+metformina+sulfonilurea mostró un aumento del riesgo de hipoglucemia respecto a linagliptina+metformina+placebo (22,7% frente a 14,8%).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza y artralgia. La incidencia de hipoglucemia aumenta cuando se

administra junto con una sulfonilurea. La relación de reacciones adversas con su frecuencia se detalla en la tabla 2.

Tabla 2. Relación de reacciones adversas

Reacción adversa clasificada por órganos y sistemas	Reacciones adversas en el análisis conjunto de los estudios controlados con placebo ²		Reacciones adversas por régimen de tratamiento controlado con placebo			
	Linagliptina 5mg (n=2.566)	Placebo (n=1.183)	Linagliptina monoterapia ⁴	Linagliptina + Metformina ⁵	Linagliptina + metformina + sulfonilurea ⁶	Linagliptina + pioglitazona ⁷
<i>Infecciones e infestaciones</i>	19,1%	20,6%	16,4% vs 22,8%		21,5% vs 28,9%	
-nasofaringitis	5,8%	5,5%	3,9% vs 4,2% <i>Poco frecuente</i>	5,2% vs 5,1% <i>Poco frecuente</i>	5,2% vs 4,6% <i>Poco frecuente</i>	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	15,9%	17,6%	13,1% vs 26,9%		31,1% vs 25,9%	1,9% vs 1,5%
-hipoglucemia	7,6%	4,1%	0,3% vs 0,6%	0,6% vs 2,8%	22,7% vs 14,8% <i>Muy frecuente</i>	0% vs 0,8%
-hiperglucemia	5,0%	10,6%	8,6% vs 22,8%	5,2% vs 14,7%	5,7% vs 8,7%	0% vs 0,8%
<i>Trastornos músculo-esqueléticos</i>	10,3%	8,6%	9,5% vs 6%		12,2% vs 9,1%	
-artralgia	1,8%	1,8%		2,1% vs 1,7%	2,7% vs 1,5%	
-dolor de espalda	1,9%	2,5%	2,7% vs 1,8%	2,3% vs 2,8%	1,6% vs 3%	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i>	4,0%	2,2%			4,2% vs 2,7%	
-tos	1,8%	0,8%	<i>Poco frecuente</i>	<i>Poco frecuente</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>	
<i>Trastornos vasculares</i>	3,6%	2,4%	5,1% vs 1,2%		4,3% vs 2,3%	
-hipertensión	2,3%	1,9%	3,6% vs 1,2%	3,3% vs 3,4%	2,4% vs 1,9%	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	7,1%	6,8%	4,5% vs 2,4%		9,7% vs 11,4%	0,8% vs 0%
-dolor de cabeza	3%	3,5%	2,7% vs 1,2%	2,9% vs 4%	4,2% vs 4,9%	0,4% vs 0%
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>						
-hipersensibilidad			<i>Frecuencia no conocida</i>	<i>Poco frecuente</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
-pancreatitis	2 pacientes (1 por 538 personas-año)	0 pacientes (0 por 433 personas-año)	<i>Frecuencia no conocida</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>	
<i>Aumento de peso</i>						2,3% vs 0,8%

La linagliptina en monoterapia y en terapia combinada con metformina y con metformina + sulfonilurea no parece tener efecto sobre el peso. En combinación con pioglitazona⁷ produce un aumento de 2,3 kg frente a 1,2 kg el grupo placebo, (diferencia: 1,1 kg; IC95%: 0,2 a 2). En el ensayo de no inferioridad¹⁴ 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 (diferencia: -2,7kg; IC95%: -3,2 a -2,2).

Linagliptina no se asocia con ningún efecto clínicamente relevante de prolongación del intervalo QT².

Las incidencias de las reacciones adversas de especial interés en el análisis conjunto de los estudios² controlados con placebo fueron bajas y comparables entre tratamiento y control: reacciones de hipersensibilidad (0,7% con linagliptina y 0,5% placebo), eventos renales (0,1% grupo linagliptina y 0,2% placebo), eventos hepáticos (1% con linagliptina y 1,2% placebo), reacciones cutáneas graves se observaron solamente en el grupo linagliptina (exfoliación de la piel en 5 pacientes y dermatitis exfoliativa en 1 paciente) y pancreatitis (2 pacientes en 2.566 pacientes que recibieron linagliptina frente a cero en 1.183 pacientes que recibieron placebo).

En un estudio¹⁶ de análisis conjunto de ocho ensayos controlados con placebo, los resultados observados son similares a los descritos anteriormente. La tasa de abandono por efectos adversos fue similar en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg (n=2.523) en comparación con 1.049 tratados con placebo (2,2% frente a 2,9%). Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo linagliptina frente a placebo fueron hipoglucemia (8,2% frente a 5,1%), nasofaringitis (5,9% frente a 5,1%) y tos (1,7% frente a 1%). Similares a placebo fueron infecciones del tracto respiratorio superior (3,3% frente a 4,9%), dolor de cabeza (2,9% frente a 3,1%), infección del tracto urinario (2,2% frente a 2,7%).

Se realizó un estudio¹⁷ de extensión abierto de 78 semanas de duración de los cuatro ensayos clínicos pivotaes⁴⁻⁷, que evaluaron la eficacia de linagliptina

en monoterapia o combinada con metformina, con metformina+sulfonilurea y con pioglitazona durante 24 semanas. Los pacientes del grupo de linagliptina (n=1.532) continuaron tomando el mismo tratamiento y los del grupo placebo (n=589) pasaron a tomar linagliptina 5 mg. El 14,3% de los pacientes tuvieron alguna reacción adversa relacionada con el tratamiento. Las más frecuentes fueron: hipoglucemia 13,9% (11% en el grupo de terapia combinada con metformina + sulfonilurea), nasofaringitis 10,7%, infecciones del tracto respiratorio superior 8,3%, infección urinaria 5,2% y dolor de espalda 4,9%. La pancreatitis fue del 0,2% (4 pacientes). No se observó modificación en el peso corporal.

En el estudio de no inferioridad¹⁴ frente a glimepirida se registró la incidencia de eventos cardiovasculares que incluían muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por angina de pecho inestable, siendo inferior para el grupo de linagliptina (2%) que para el grupo de glimepirida (3%), con un RR=0,46 (IC95%: 0,23 a 0,91). Sin embargo el número de eventos fue pequeño (n=12 para linagliptina y n=26 para glimepirida). Este ensayo no estaba diseñado para detectar diferencias en los eventos cardiovasculares y la duración del ensayo era demasiado corta para valorar el efecto de linagliptina en las complicaciones macrovasculares de la DM2.

En un metanálisis¹⁸ 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). En total, hubo 11 episodios primarios en linagliptina y 23 en los controles.

El ensayo de no inferioridad¹⁴ que comparaba linagliptina+metformina frente a glimepirida+metformina aporta el mayor número de eventos cardiovasculares al metanálisis, 24 del total de 34. Si se excluye este estudio, no hay diferencias significativas en el riesgo cardiovascular entre

linagliptina y placebo. La EMA ha solicitado el estudio de la seguridad cardiovascular de la linagliptina en pacientes de alto riesgo, debido a que el número de acontecimientos en los ensayos clínicos fue bajo, los pacientes incluidos en los ensayos presentaban un riesgo basal bajo y los estudios no estaban diseñados para evaluar el riesgo cardiovascular.

La seguridad a largo plazo de la 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.

Por todo ello, la EMA establece el plan de estudio de la seguridad postcomercialización², que incluye el estudio en pacientes con insuficiencia renal grave, en pacientes con insuficiencia hepática, en pacientes con alto riesgo cardiovascular, en pacientes > 80 años, pacientes pediátricos, en embarazo, en lactancia y la posibilidad de producir pancreatitis, cáncer, lesiones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad e infecciones.

En la experiencia postcomercialización con las tres gliptinas autorizadas hasta este momento, se han recogido notificaciones de pancreatitis aguda con sitagliptina¹⁹, saxagliptina y vildagliptina, así como reacciones graves de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson con sitagliptina y saxagliptina. Esta información se ha incluido en la ficha técnica y los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda como el dolor abdominal grave y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis o de reacciones de hipersensibilidad debe interrumpirse el tratamiento.

Advertencias y precauciones¹

- No debe utilizarse en pacientes con *diabetes mellitus tipo 1* ni en el tratamiento de la *cetoacidosis diabética*.
- *Hipoglucemia*: en los ensayos clínicos con linagliptina sola o combinada con metformina, los índices de hipoglucemia notificados fueron

similares a placebo. Cuando se combinaba linagliptina con sulfonilureas o insulina, la incidencia de hipoglucemia fue superior a la de placebo más una sulfonilurea o insulina. Se puede valorar una reducción de dosis de sulfonilurea o insulina.

Interacciones con medicamentos y alimentos¹

- Linagliptina es un inhibidor del isoenzima CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo de débil a moderado, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. Linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la gp-P de forma leve.
- *Rifampicina*: disminuye la concentración plasmática máxima de linagliptina (43,8%), por lo que se prevé que linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la gp-P y el CYP3A4 como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.
- Linagliptina presenta un bajo potencial de interacción con otros medicamentos. No altera la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales de forma clínicamente relevante.

Precauciones y uso en situaciones especiales¹

- *Embarazo*: no se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas por lo que no debe utilizarse durante el embarazo.
- *Lactancia*: no debe utilizarse.
- *Insuficiencia renal*: no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- *Insuficiencia hepática*: estudios farmacocinéticos indican que no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes.
- *Niños y adolescentes*: no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de linagliptina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles.

- *Ancianos*: no se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes > 80 años es limitada.

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores:

- En **monoterapia**: sulfonilureas, pioglitazona o gliptinas.
- En **doble terapia con metformina**: sulfonilureas, pioglitazona o gliptinas.
- En **triple terapia con metformina y una sulfonilurea**: pioglitazona, otras gliptinas, insulina o análogos GLP-1.

1. Eficacia.

- No existen comparaciones directas en monoterapia frente a otros antidiabéticos.

- En los estudios controlados con placebo que han estudiado el tratamiento con linagliptina en monoterapia o en terapia combinada han mostrado una reducción en el %HbA_{1c} respecto a placebo de 0,6%^{2,20}, inferior a la observada con metformina, sulfonilureas y pioglitazona (1%)^{8,9} y similar a sitagliptina (0,7%)^{10,21}, saxagliptina (0,6%) y vildagliptina (0,6%)²¹.

En los estudios pivotaes⁴⁻⁷ se ha observado diferente respuesta en el cambio de la HbA_{1c} del grupo placebo en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos, siendo la diferencia en el %HbA_{1c} del grupo linagliptina respecto al grupo placebo superior en los pacientes asiáticos (-0,80%) que en los caucásicos/europeos (-0,50%)/(-0,57%), dato en el límite de la relevancia clínica².

El porcentaje de pacientes incluidos en estos estudios⁴⁻⁶ que alcanzaron una reducción de al menos 0,5% en la HbA_{1c} con linagliptina fue del 47% al 58%.

- Linagliptina no está autorizada la indicación en el tratamiento de DM2 como tratamiento en combinación con pioglitazona, ni con sulfonilureas al ser la reducción en el %HbA_{1c} de escasa relevancia clínica en ambas combinaciones y se ha observado aumento de peso significativo en la combinación con pioglitazona.

- En doble terapia, existe un estudio de no inferioridad de 104 semanas de duración en el que linagliptina 5 mg + metformina se comparó frente a glimepirida+metformina en pacientes no controlados con dosis estables de metformina. Los cambios en el valor de HbA_{1c} con respecto al valor basal fueron de -0,16% en el grupo linagliptina+metformina y de -0,36% en el grupo glimepirida+metformina. En el análisis por intención de tratar la diferencia entre el grupo de linagliptina y la glimepirida en el cambio de la HbA_{1c} fue 0,20% (IC97,5%: 0,09 a 0,30), por lo que se concluye la no inferioridad entre los dos tratamientos, aunque el grupo de linagliptina fue estadísticamente inferior al grupo de glimepirida. La EMA² considera 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.

Conclusión: comparación indirecta **INFERIOR a sulfonilureas y a pioglitazona, SIMILAR al resto de gliptinas.**

2. Seguridad.

El perfil de seguridad de linagliptina no está suficientemente establecido.

En el análisis de los estudios controlados con placebo en el informe de la EMA, la incidencia de hipoglucemias fue del 5,0% en el grupo linagliptina y 2,4% en el grupo placebo². Ninguna de las hipoglucemias fue clasificada como grave. No presenta efecto sobre el peso.

Es necesario establecer su seguridad a largo plazo, en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4 relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, reacciones de hipersensibilidad, lesiones cutáneas, etc.), posibilidad de desarrollar pancreatitis, así como su seguridad cardiovascular.

Conclusión: SIMILAR a gliptinas.

3. Pauta.

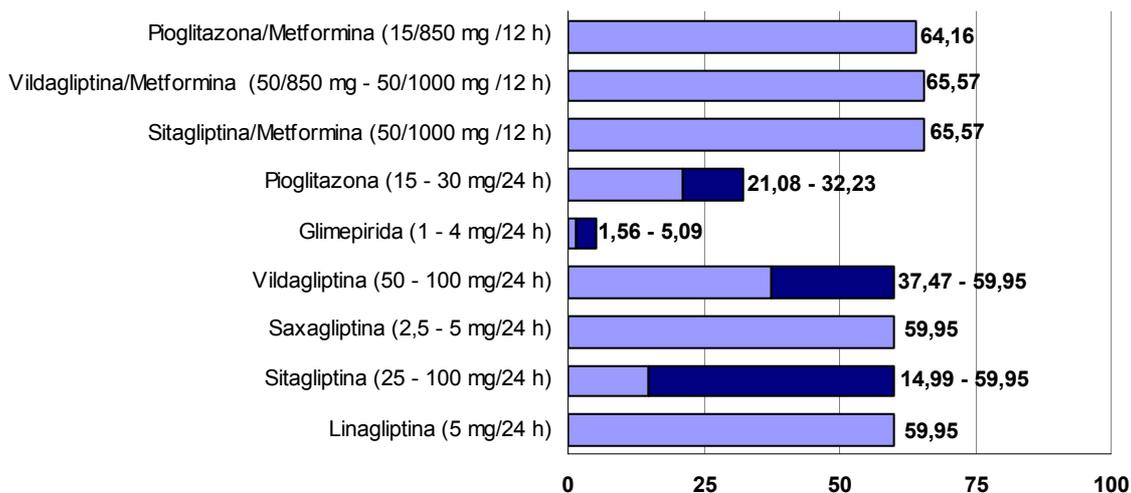
Una vez al día.

Conclusión: IGUAL.

4. Coste.

SIMILAR al de otros inhibidores de la DPP-4 o gliptinas. **SUPERIOR** al de glimepirida y pioglitazona.

COSTE TRATAMIENTO (€)/MES



Bot Plus 2.0, enero 2013

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el tratamiento de la DM2 las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{22,23} consideran como primera opción metformina cuando el control glucémico es inadecuado con dieta y ejercicio y añadir la sulfonilurea para mejorar el control. Las gliptinas²⁴ pueden ser consideradas como de segunda o tercera línea en terapia combinada para mejorar el control glucémico. En terapia doble²³ las gliptinas como alternativa a las sulfonilureas cuando éstas 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 si la ganancia de peso es relevante²³. Además la guía NICE²² incluye la alternativa de asociación de las gliptinas que tengan esta indicación autorizada con sulfonilurea cuando la metformina está 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 valorar la continuidad, si la reducción de la HbA_{1c} es < 0,5% suspender la gliptina.

Establecer el papel de linagliptina en el tratamiento de la DM2 resulta difícil porque las evidencias disponibles frente a fármacos más experimentados son todavía limitadas. No se conocen sus efectos sobre la morbilidad y mortalidad. En todos los ensayos de eficacia de linagliptina la variable principal es la variación de la HbA_{1c}. En la DM2, la

HbA_{1c} se utiliza como variable subrogada de los resultados de salud que son importantes para los pacientes, como las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Además, debido a que las variables de resultados en salud generalmente muestran respuestas más pequeñas a intervenciones que los marcadores subrogados, muchas de las estrategias extensamente aceptadas para la DM2 pueden estar basadas en expectativas artificialmente sobreestimadas. En la DM2, hay estudios en los que se ha observado que una reducción importante de la HbA_{1c} no han disminuido los eventos cardiovasculares y está el caso de la rosiglitazona, retirada del mercado, que reduce la HbA_{1c} pero aumenta el riesgo cardiovascular²⁵. Se requieren estudios que evalúen los resultados en variables de relevancia clínica.

En los ensayos controlados con placebo que han estudiado el tratamiento con linagliptina en monoterapia o en terapia combinada han mostrado una reducción en el %HbA_{1c} respecto a placebo de 0,6%^{2,20} inferior a la observada en otros estudios con metformina, sulfonilureas y pioglitazona (1%)^{8,9} y similar a sitagliptina (0,7%)^{10,21}, saxagliptina (0,6%) y vildagliptina (0,6%)²¹. Aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en los cuatro ensayos pivotales⁴⁻⁶ alcanzaron una reducción de al menos 0,5% en la HbA_{1c} con linagliptina.

No se dispone de estudios de comparación directa con otros antidiabéticos orales. Únicamente en un

estudio la combinación linagliptina+metformina mostró ser estadísticamente inferior a glimepirida+metformina, aunque cumplía el criterio de no inferioridad establecido en el ensayo y cuestionado por la EMA. Además, el 50% de los pacientes del grupo de glimepirida no recibieron la dosis máxima de 4 mg/día. El 24,7% de los pacientes del grupo de linagliptina requirieron medicación de rescate frente al 21,5% del grupo de glimepirida. En el grupo de linagliptina hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia frente a los tratados con glimepirida (5,8% frente a 1,9%).

Linagliptina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada o grave a diferencia de sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina que sí requieren ajuste de dosis. Este posible beneficio no es tal cuando se utiliza en terapia combinada con metformina, al estar ésta contraindicada con el aclaramiento de creatinina < 60 ml/min. Actualmente no existe evidencia de que linagliptina ofrezca ventajas significativas respecto a otras gliptinas en cuanto a eficacia y seguridad.

El perfil de seguridad a largo plazo de linagliptina no está suficientemente establecido y es necesario establecerlo en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4, en especial los relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas, etc.). También se requiere conocer los efectos sobre el riesgo cardiovascular y el riesgo de desarrollar pancreatitis.

CONCLUSIONES

Linagliptina es el cuarto inhibidor de la enzima dipeptidilpeptidasa (DPP-4) disponible en el mercado. Su uso ha sido autorizado para el tratamiento de la DM2 en monoterapia cuando metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal, en doble terapia con metformina o con insulina y en triple terapia con metformina y sulfonilureas o con metformina e insulina.

No está autorizada en doble terapia con sulfonilureas, ni con pioglitazona, ni como terapia combinada de inicio.

En todos los ensayos de eficacia la variable principal es la variación de la HbA_{1c} mostrando una reducción limitada respecto a placebo (0,6%). Hasta el momento, no se ha evaluado su efecto sobre la morbimortalidad.

En la mayoría de los estudios el comparador es placebo. En un ensayo, la combinación linagliptina+metformina fue estadísticamente inferior a glimepirida+metformina aunque cumplía el criterio de no inferioridad cuestionado por la EMA.

Linagliptina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal mientras que sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina sí. Aún así no existe evidencia de que linagliptina ofrezca ventajas significativas respecto a otras gliptinas en cuanto a eficacia y seguridad.

Es necesario establecer su seguridad a largo plazo, en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4 relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, reacciones de hipersensibilidad, lesiones cutáneas, etc.) y la posibilidad de desarrollar pancreatitis, así como su seguridad cardiovascular.

FRASE RESUMEN: “Cuarto inhibidor de la DPP-4 en el tratamiento de la DM2 y aún con dudas de seguridad a largo plazo.”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN 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 Trajenta®. Boehringer Ingelheim Pharma GMBH. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human_med_001482.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Consultado: marzo 2012.
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR – Public assessment report). Trajenta® DCI: linagliptina. EMA/H/C/002110; 2011. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human_med_001482.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true Consultado: marzo 2012.
3. CHMP. Summary of opinion (post authorisation). Trajenta® DCI: linagliptina. September 2012. EMA/591330/2012. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002110/WC500132875.pdf Consultado: septiembre 2012.
4. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptina monotherapy on glycaemic control and markers of B-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:258-67.
5. 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.
6. 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.
7. Gomis R, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:653-61.
8. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):386-99.
9. Bennet WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154:602-13.
Informe completo: Bennet WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur NM, Singh S, Chatterjee R et al. Oral Diabetes Medications for Adults with Type 2 Diabetes: An Update. Agency for Healthcare Research and Quality No. 11-EHC038-EF. March 2011. Disponible en URL: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=644&pageaction=displayproduct> Consultado Julio 2012.
10. Amori RE, Lau J, Pittas A. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.
11. Center for Drug Evaluation and Research. FDA. Summary review 2011280Orig1s000 Tradjenta® Linagliptin. Disponible en URL: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#applist Consultado marzo 2012.
12. Kawamori R, Inagaki N, Araki E, Watada H, Hayashi N, Horie Y, et al. Linagliptin monotherapy provides superior glycaemic control versus placebo or voglibose with comparable safety in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:348-57.
13. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Graefe-Mody U, Friedrich C, Herbach K, et al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27:1409-19.
14. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, Von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptina 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.
15. Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, Von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptina and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:565-74.
16. Schernthaner G, Barnett AH, Emser A, Patel S, Troost J, Woerle HJ, et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled

- trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(5):470-78.
17. Gomis R, Owens DR, Taskinen MR, Del Prato S, Patel S, Pivovarov A, et al. Long-term safety and efficacy of linagliptina as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension. *Int J Clin Pract.* 2012;66(8):731-40.
18. Johansen OE, Neubacher D, Von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linalgiptin 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.
19. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* 2011;141:150-56.
20. Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptina on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:694-708.
21. Richter B, Bandeira-Echterler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue2.art.No.: CD006739.DOI:10.1002/14651858.CD006739.pub2
22. National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. Disponible en URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance/pdf/English> Consultado mayo 2012.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: guideline n° 116. March 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html> Consultado mayo 2012.
24. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e1369.
25. Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ.* 2011;343:d7995.

Otra bibliografía consultada:

- Scottish Medicines Consortium. Linagliptin, 5 mg film-coated tablet (Trajenta®). SMC No. (746/11). 09 December 2011. Disponible en URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/746_11_linagliptin_Trajenta/linagliptin_Trajenta Consultado marzo 2012.
- All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Recommendation – Advice no. 0112: Linagliptin (Trajenta®). February 2012. Disponible en URL: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/page.cfm?orgid=371&pid=24773&sort=name#docs> Consultado marzo 2012.
- National Horizon Scanning Centre. Linagliptin (Ondero®) for type 2 diabetes mellitus-monotherapy or add-on therapy. April 2010. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/linagliptin-ondero-for-diabetes-mellitus-type-2-mo/> Consultado marzo 2012.
- Regional Drug and Therapeutics Centre. Linagliptin No 115. March 2012. Disponible en: http://www.nyrdtc.nhs.uk/publications/New_drug_evaluation_drug_evaluation.php?zoom_highlight=linagliptin Consultado mayo 2012.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Linagliptin. February 15, 2012. Disponible en: <http://cadth.ca/products/cdr/#L> Consultado marzo 2012.
- Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Asses* 2010 Jul;14(36):1-248. Disponible en URL: <http://www.hta.ac.uk/execsumm/summ1436.htm> Consultado mayo 2012.

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.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. 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 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 ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 202/2013**

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>1218.16 EC Pivotal</p> <p>Del Prato S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13:258-67.</p> <p>(ref 4)</p> <p>Financiado por Boehrning Ingelheim.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de linagliptina en monoterapia en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p>	<p>N=503 pacientes con DM2 aleatorizados (2:1) (HbA_{1c}: 7-10%; media 8%)</p> <p>Criterios de inclusión: 18 a 80 años IMC≤40kg/m² Sin tratamiento antidiabético oral (ADO) o que hayan recibido ADO. El ADO se suspendió 6 semanas previas a la aleatorización. Pacientes sin ADO (56,5%) (HbA_{1c}: 6,5-9%) Pacientes con ADO (43,5%) (HbA_{1c}: 7-10%)</p> <p>2 grupos: -LIN 5: Linagliptina 5 mg/día (n=336) -PLB: Placebo (n=167)</p> <p>Criterios de exclusión: Infarto de miocardio, accidente cerebro vascular o ataque isquémico transitorio (en los 6 meses previos), insuficiencia hepática, tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-1, insulina, sibutramina, rimonabant u orlistat (en los 3 meses previos), tratamiento con corticoesteroides sistémicos o cambios de dosis de hormona tiroidea (en las 6 semanas previas).</p>	<p>Eficacia Variable principal: cambios en %HbA_{1c} respecto al basal (semana 24)</p> <p>Variables secundarias: % pacientes con HbA_{1c} < 7%, % pacientes que reducen HbA_{1c} al menos un 0,5%, cambios de glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en glucosa postprandial respecto a los valores basales</p> <p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos</p>	<p>Cambio en %HbA_{1c} frente a placebo (semana 24) con una HbA_{1c} basal media de 8% -LIN 5: -0,69% IC 95% (-0,85 a -0,53) (p<0,0001) % Pacientes con HbA_{1c} <7% -LIN 5: 25,2% (77/306) -PLB: 11,6% (17/147) OR=2,9 (p=0,0006)</p> <p>% Pacientes con una reducción en HbA_{1c} ≥0,5% -LIN 5: 47,1% -PLB: 19,0% OR=4,2 (p<0,0001)</p> <p>Reducción en los niveles GPA, dif. entre grupos: LIN 5: -1,3 mmol/l IC 95% (-1,7 a -0,9) (p<0,0001)</p> <p>Reducción en la glucosa postprandial, dif. entre grupos: LIN 5: -3,2mmol/l (p<0,0001) IC 95% (-4,6 a -1,9)</p> <p>% Pacientes con terapia de rescate: LIN 5: 10,2% PLB: 20,9%</p> <p>%EA graves: LIN 5: 4,2% PLB: 3,0%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: LIN 5: 5,1% PLB: 3,6%</p> <p>EA más frecuente (≥2): -Dolor de cabeza: LIN 5 2,7% frente a PLB 1,2% -Hipertensión: LIN 5 3,6% frente a PLB 1,2% -Dolor de espalda: LIN 5 2,7% frente a PLB 1,8%</p> <p>%Hipoglucemia LIN 5: 0,3% (1 paciente) PLB: 0,6% (1 paciente)</p> <p>%Abandonos por EA LIN 5: 1,2% (4 pacientes) PLB: 2,4% (4 pacientes)</p>	<p>-Debido a la diferente respuesta al placebo de los pacientes asiáticos (46,1%) respecto a la caucásicos (53,75) incluidos en el estudio, el cambio en %HbA_{1c} frente a placebo a las 24 semanas fue superior en los asiáticos (-0,91%) que en los caucásicos (-0,52%), dato al límite de la relevancia clínica².</p> <p>En los diferentes subgrupos según HbA_{1c} basal los cambios en % HbA_{1c} (semana 24) fueron:</p> <p>-HbA_{1c} basal<7,5% LIN 5: -0,57% IC 95% (-0,85 a -0,30)</p> <p>-HbA_{1c} basal (7,5% a <8%) LIN 5: -0,55% IC 95% (-0,94 a -016)</p> <p>-HbA_{1c} basal (8% a <9%) LIN 5: -0,71% IC 95% (-1,0 a -0,42)</p> <p>-HbA_{1c} basal ≥9% LIN 5: -1,01% IC 95% (-1,42 a -0,60)</p> <p>-Terapia de rescate con metformina.</p> <p>No se observaron diferencias significativas en el peso corporal en los dos grupos.</p>	<p>Total: 4</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. propiada: 1 -Enmascaram.: 0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	VARIABLES DE MEDIDA (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>1218.17 EC Pivotal</p> <p>Taskinen MR, et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13:65-74.</p> <p>(ref 5)</p> <p>Financiado por Boehrning Ingelheim.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p>	<p>N=701 pacientes con DM2 aleatorizados (3:1) (HbA_{1c}: 7-10%; media 8,1%)</p> <p>Criterios de inclusión: 18 a 80 años IMC≤40kg/m² En tratamiento con dosis estable de metformina durante al menos 12 semanas previas a la aleatorización (≥1500mg/día o máxima dosis tolerada) y no más de otro antidiabético oral (ADO) sin haberlo modificado en las 10 semanas previas.</p> <p>69% Pacientes estaban con metformina en monoterapia, (HbA_{1c}: 7-10%). Se añadió placebo las 2 últimas semanas previas a la aleatorización. 31% Pacientes estaban con metformina + ADO, (HbA_{1c}: 6,5-9%). Se suspendió el ADO 6 semanas previas a la aleatorización, las 2 últimas semanas se añadió placebo.</p> <p>2 grupos: -LIN 5 + MET: Linagliptina 5 mg/día + Metformina ≥ 1500mg/día (n=524) -PLB + MET: Placebo + Metformina ≥ 1500mg/día (n=177)</p> <p>Criterios de exclusión: Infarto de miocardio, accidente cerebro vascular o ataque isquémico transitorio (en los 6 meses previos), niveles de enzimas hepáticas tres veces el valor normal, insuficiencia renal, tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-1, insulina, o medicamentos antiobesidad (en los 3 meses previos), tratamiento con corticosteroides sistémicos o cambios de dosis de hormona tiroidea (en las 6 semanas previas). Antecedentes de acidosis metabólica aguda o crónica, insuficiencia cardiaca congestiva aguda o inestable, intolerancia a la galactosa o deshidratación. No haber participado en otro ensayo clínico en los 2 meses previos.</p>	<p>Eficacia Variable principal: cambios en %HbA_{1c} respecto al basal (semana 24)</p> <p>Variables secundarias: % pacientes con HbA_{1c} < 7%, % pacientes que reducen HbA_{1c} al menos un 0,5%, cambios de GPA y en glucosa postprandial respecto a los valores basales, % pacientes con terapia de rescate</p> <p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos</p>	<p>Cambio en %HbA_{1c} frente a placebo (semana 24) con una HbA_{1c} basal media de 8,1% -LIN 5 + MET: -0,64% IC 95% (-0,78 a -0,50) (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <7% -LIN 5 + MET: 26% -PLB + MET: 9% OR=4,4 IC95%: 2,4 a 8,0 (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con una reducción en HbA_{1c} ≥0,5% -LIN 5 + MET: 50% -PLB + MET: 22% OR=3,8 IC95%: 2,5 a 5,7 (p<0,0001)</p> <p>Reducción en los niveles GPA, dif. entre grupos: LIN 5 + MET: -1,2 mmol/l (p<0,0001)</p> <p>Reducción en la glucosa postprandial, dif. entre grupos: LIN 5 + MET: -3,7mmol/l (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con terapia de rescate: LIN 5 + MET: 8% PLB + MET: 19% OR= 0,28 p<0,0001</p> <p>%EA graves: LIN 5 + MET:2,1% PLB + MET: 1,1%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: LIN 5 + MET: 6,9% PLB + MET: 10,7%</p> <p>EA más frecuente (≥2): -Nasofaringitis: LIN 5 + MET: 5,2% frente a PLB + MET: 5,1% -Gripe: LIN 5 + MET: 3,4% frente a PLB + MET: 2,8% -Infecciones respiratorias: LIN 5 + MET: 2,9% frente a PLB + MET: 2,3%</p> <p>%Hipoglucemia LIN 5 + MET: 0,6% PLB + MET: 2,8%</p> <p>%Abandonos por EA LIN 5 + MET: 1,5% (8 pacientes) PLB + MET: 1,7% (3 pacientes)</p>	<p>-Debido a la diferente respuesta al placebo de los pacientes asiáticos (20,9%) respecto a la caucásicos (76,1%) incluidos en el estudio, el cambio en %HbA_{1c} frente a placebo a las 24 semanas fue superior en los asiáticos (-0,73%) que en los caucásicos (-0,51%), dato al límite de la relevancia clínica².</p> <p>-Terapia de rescate con sulfonilurea si : G>13,3 mmol/l en las primeras 12 semanas G>11,1 mmol/l a partir de la semana 12</p> <p>No se observaron diferencias significativas en el peso corporal en los dos grupos.</p>	<p>Total: 3</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. propiada:0 -Enmascaram.: 0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>1218.23</p> <p>Forst T, et al. Diabet Met 2010;27:1409-19.</p> <p>(ref 13)</p> <p>Financiado por Boehring Ingelheim</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un brazo abierto con glimepirida.</p> <p>Duración: 12 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de linagliptina a dosis de 1mg, 5mg y 10 mg en combinación con metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p>	<p>N=333 pacientes con DM2 aleatorizados (1:1.1:1:1) (HbA_{1c}: 7-10%, media 8,3%)</p> <p>Criterios de inclusión: 21 a 75 años IMC≤40kg/m² En tratamiento con metformina o con metformina más otro ADO sin modificación de dosis en las 10 semanas previas.</p> <p>Pacientes estaban con metformina en monoterapia, (HbA_{1c}: 7,5-10%). Se añadió placebo las 2 últimas semanas previas a la aleatorización.</p> <p>Pacientes estaban con metformina + ADO, (HbA_{1c}: 7-9%). Se suspendió el ADO 6 semanas previas a la aleatorización, las 2 últimas semanas se añadió placebo.</p> <p>5 grupos: <i>4 grupos de tratamiento (doble ciego)</i> -LIN 1 + MET: Linagliptina 1 mg/día + Metformina (n=65) -LIN 5 + MET: Linagliptina 5 mg/día + Metformina (n=66) -LIN 10 + MET: Linagliptina 10 mg/día + Metformina (n=66) -PLB + MET: Placebo + Metformina (n=71)</p> <p><i>1 grupo tratamiento (abierto)</i> -GMP + MET: Glimepirida 1 a 3 mg/día + Metformina (n=65) Los pacientes aleatorizados en este grupo tomaron glimepirida 1mg durante 4 semanas y después se modificaba la dosis (dosis máxima 3 mg).</p> <p>Criterios de exclusión: Enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular o ataque isquémico transitorio (en los 6 meses previos), tratamiento con rosiglitazona o pioglitazona en los 6 meses previos o con insulina en los 3 meses previos, niveles de glucemia plasmática en ayunas > 13,3 mmol/ (medida en dos días separados).</p>	<p>Eficacia Variable principal: cambios en %HbA_{1c} respecto al basal (semana 12)</p> <p>Variables secundarias: % pacientes con HbA_{1c} < 7%, % pacientes que reducen HbA_{1c} al menos un 0,5%, cambios de GPA respecto a los valores basales</p> <p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos</p>	<p>Cambio en %HbA_{1c} frente a placebo (semana 12) con una HbA_{1c} basal media de 8,3% -LIN 1+MET:-0,40% (±0,14) (p=0,006) -LIN 5+MET:-0,73% (±0,14) (p<0,001) -LIN 10+MET:-0,67%(±0,14)(p<0,001) -GMP + MET: -0,93% (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <7% -LIN 1 + MET: 15% -LIN 5 + MET: 15% -LIN 10 + MET: 21% -PLB + MET: 1,4%</p> <p>% Pacientes con una reducción en HbA_{1c} ≥0,5% -Grupos con Linagliptina + Metformina: 43,8% a 53,2% -PLB + MET: 19%</p> <p>%EA graves: LIN 1 + MET: 5% LIN 5 + MET: 2% LIN 10 + MET: 6% PLB + MET: 1% GMP + MET: 2%</p> <p>EA más frecuente (≥2): -<i>Nasofaringitis:</i> LIN 1 + MET (6%), LIN 5 + MET (8%), LIN 10 + MET (8%), GMP + MET (6%), PLB + MET (10%) -<i>Diarrea:</i> LIN 1 + MET (2%), LIN 5 + MET (3%), LIN 10 + MET (3%), GMP + MET (5%), PLB + MET (4%)</p> <p>%Hipoglucemia Grupos Linagliptina + MET: 0% PLB + MET: 0% GMP + MET: 4,6%</p> <p>%Abandonos por EA LIN 1 + MET: 9% LIN 5 + MET: 5% LIN 10 + MET: 3% PLB + MET: 3% GMP + MET: 5%</p>	<p>Variaciones en el peso corporal en los grupos: -LIN 1 + MET: -0,15 kg -LIN 5 + MET: -0,57 kg -LIN 10 + MET: -1,27 kg -PLB + MET: -0,84 kg -GMP + MET: 0,73 kg</p>	<p>Total: 3</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. propiada:0 -Enmascaram.: 0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>1218.15 EC Pivotal</p> <p>Gomis R, et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13:653-61.</p> <p>(ref 7)</p> <p>Financiado por Boehring Ingelheim.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con pioglitazona en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p>	<p>N=389 pacientes con DM2 aleatorizados (2:1) (HbA_{1c}: 7,5-11%; media 8,59%)</p> <p>Criterios de inclusión: 18 a 80 años IMC≤40kg/m² En tratamiento o no con antidiabético oral (ADO).</p> <p>Pacientes estaban sin ADO, (HbA_{1c}: 7,5-11%). Se añadió placebo las 2 últimas semanas previas a la aleatorización. Pacientes estaban con ADO, (HbA_{1c}: 7-9,5%). Se suspendió el ADO durante 4 semanas y se añadió placebo durante 2 semanas. 50% Pacientes sin ADO 31,8% Pacientes tomaban un ADO y el 18,4% tomaban ≥ 2 ADO</p> <p>2 grupos: -LIN 5 + PIO: Linagliptina 5 mg/día + Pioglitazona 30mg/día (n=259) -PLB + PIO: Placebo + Pioglitazona 30mg/día (n=130)</p> <p>Criterios de exclusión: Infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, ataque isquémico transitorio o cetoacidosis diabética (en los 6 meses previos), insuficiencia hepática o renal, hipersensibilidad o alergia los medicamentos en estudio o los excipientes, tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-1, insulina, o medicamentos antiobesidad (en los 3 meses previos), mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y pacientes con glucosa plasmática en ayunas >13,3 mmol/l (240 mg/dl) en el reclutamiento.</p>	<p>Eficacia Variable principal: cambios en %HbA_{1c} respecto al basal (semana 24)</p> <p>Variables secundarias: % pacientes con HbA_{1c} < 7%, % pacientes que reducen HbA_{1c} al menos un 0,5%, cambios de GPA respecto a los valores basales, % pacientes con terapia de rescate</p> <p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos</p>	<p>Cambio en %HbA_{1c} frente a placebo (semana 24) con una HbA_{1c} basal media de 8,59% -LIN 5 + PIO: -0,51% IC 95% (-0,71 a -0,30) (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <7% -LIN 5 + PIO: 42,9% -PLB + PIO: 30,5% OR=2,1 IC95%: 1,3 a 3,5 (p<0,0051)</p> <p>% Pacientes con una reducción en HbA_{1c} ≥0,5% -LIN 5 + PIO: 75% -PLB + PIO: 50,8% OR=3,8 IC95%: 2,3 a 6,45 (p<0,0001)</p> <p>Reducción en los niveles GPA, dif. entre grupos: LIN 5 + PIO: -0,8 mmol/l IC 95% (-1,2 a -0,4) (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con terapia de rescate: LIN 5 + PIO: 7,9% PLB + PIO: 14,1% OR=0,45 IC95%:0,21 a 0,95 p=0,035</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: LIN 5 + PIO: 6,2% PLB + PIO: 4,6%</p> <p>% EA: -Aumento de peso: LIN 5 + PIO: 2,3% frente a PLB + PIO: 0,8%</p> <p>%Hipoglucemia LIN 5 + PIO: 1,2% PLB + PIO: 0%</p> <p>%Abandonos por EA LIN 5 + PIO: 1,5% (4 pacientes) PLB + PIO: 4,6% (6 pacientes)</p>	<p>-Debido a la diferente respuesta al placebo de los pacientes asiáticos (24,9%) respecto a la caucásicos (74,6%) incluidos en el estudio, el cambio en %HbA_{1c} frente a placebo a las 24 semanas fue superior en los asiáticos (-0,91%) que en los caucásicos (-0,37%), el efecto observado en los pacientes europeos no se considera clínicamente relevante².</p> <p>-Terapia de rescate con metformina u otro ADO si : G>13,3 mmol/l en las primeras 12 semanas G>11,1 mmol/l a partir de la semana 12</p> <p>Se observó un aumento de peso: LIN 5 + PIO: 2,3 kg PLB + PIO: 1,2 kg Diferencia de peso entre ambos grupos: 1,1 kg IC95%: 0,2 a 2,0 (p=0,014)</p> <p>Se desconoce el mecanismo por el que linagliptina potencia el efecto de ganancia de peso de pioglitazona.</p>	<p>Total: 5</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. propia:1 -Enmascaram.: 1</p>

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 202/2013**

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>1218.18 EC Pivotal</p> <p>Owens DR et al. Diabet Med 2011;28:1352-1361</p> <p>(ref 6)</p> <p>Financiado por Boehringer Ingelheim</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con metformina + sulfonilurea en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p>	<p>N=1058 pacientes con DM2 aleatorizados (3:1) (HbA_{1c}: 7-10%, media 8,1%)</p> <p>Criterios de inclusión: 18 a 80 años IMC≤40kg/m² En tratamiento con dosis estable durante al menos 10 semanas previas a la aleatorización de la combinación: metformina (≥1500mg/día o máxima dosis tolerada) + sulfonilurea (dosis máxima tolerada).</p> <p>Se añadió placebo las 2 últimas semanas previas a la aleatorización.</p> <p>2 grupos: -LIN 5 + MET + SFU: Linagliptina 5 mg/día + Metformina ≥ 1500mg/día + Sulfonilurea (n=793) -PLB + MET + SFU: Placebo + Metformina ≥ 1500mg/día + Sulfonilurea (n=265)</p> <p>Criterios de exclusión: Infarto de miocardio, accidente cerebro vascular o ataque isquémico transitorio (en los 6 meses previos), insuficiencia hepática o renal, acidosis metabólica aguda o crónica, intolerancia a la galactosa, tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-1, insulina, o medicamentos antiobesidad (en los 3 meses previos), mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.</p>	<p>Eficacia Variable principal: cambios en %HbA_{1c} respecto al placebo (semana 24)</p> <p>Variables secundarias: % pacientes con HbA_{1c} < 7% o <6,5%, % pacientes que reducen HbA_{1c} al menos un 0,5%, cambios de GPA respecto a los valores basales, % pacientes con terapia de rescate</p> <p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos</p>	<p>Cambio en %HbA_{1c} frente a placebo (semana 24) con una HbA_{1c} basal media de 8,1% -LIN 5 + MET + SFU: -0,62% IC 95% (-0,73 a -0,50) (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <7% -LIN 5 + MET + SFU: 29,2% -PLB + MET + SFU: 8,1% OR=5,5 (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con una reducción en HbA_{1c} ≥0,5% -LIN 5 + MET + SFU: 58,2% -PLB + MET + SFU: 30,2%</p> <p>Reducción en los niveles GPA, dif. entre grupos: LIN 5 + MET + SFU: -0,7 mmol/l IC95% : -1,0 a -0,4 (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con terapia de rescate: LIN 5 + MET + SFU: 5,4% PLB + MET + SFU: 13% OR=0,361 (p>0,0001)</p> <p>%EA graves: LIN 5 + MET + SFU: 3,2% PLB + MET + SFU: 3,8%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: LIN 5 + MET + SFU: 17,9% PLB + MET + SFU: 11,4%</p> <p>EA más frecuente (≥ 2): -Nasofaringitis: LIN 5 + MET + SFU: 5,2% frente a PLB + MET + SFU: 4,6% -Artralgia: LIN 5 + MET + SFU: 2,7% frente a PLB + MET + SFU: 1,5%</p> <p>%Hipoglucemia LIN 5 + MET + SFU: 22,7% PLB + MET + SFU: 14,8% OR=1,64 IC95%:1,14 a 2,38 (p=0,0083)</p> <p>%Abandonos por EA LIN 5 + MET + SFU: 2,9% PLB + MET + SFU: 1,9%</p>	<p>-Análisis por protocolo (n=935)</p> <p>-Terapia de rescate con pioglitazona (a excepción de Canadá que fue con insulina) si : G>13,3 mmol/l en las primeras 12 semanas G>11,1 mmol/l a partir de la semana 12</p> <p>No se observaron diferencias significativas en el peso corporal en los dos grupos.</p>	<p>Total: 3</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. propiada:0 -Enmascaram.: 0</p>

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 202/2013**

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>1218.20</p> <p>Gallwitz B, et al. Lancet. 2012; 380(9840): 475-83.</p> <p>(ref 14)</p> <p>Financiado por Boehrning Ingelheim.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de no-inferioridad</p> <p>Duración: 2 años</p> <p>Objetivo: Evaluar en términos de no inferioridad la eficacia y seguridad de linagliptina + metformina frente a gliimepirida+ metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina</p> <p><u>Margen de no inferioridad predefinido: 0,35%</u></p>	<p>N=1552 pacientes con DM2 aleatorizados (1:1) (HbA_{1c}: 6,5-10%)</p> <p>Criterios de inclusión: 18 a 80 años IMC≤40kg/m² En tratamiento con dosis estable de metformina (≥1500mg/día o máxima dosis tolerada <1500mg/día) sola o en combinación con otro antidiabético oral (ADO). El ADO se suspendió durante 6 semanas y se añadió placebo a todos los pacientes las 2 últimas semanas previas a la aleatorización.</p> <p>Uso de ADO previo al inicio del estudio LIN 5 + MET y GMP+MET Monoterapia: 70% 71% Terapia doble: 30% 29%</p> <p>2 grupos: -LIN 5 + MET: Linagliptina 5 mg/día + Metformina ≥ 1500mg/día (n=777) -GMP + MET: Gliimepirida (1mg a 4mg) + Metformina ≥ 1500mg/día (n=775) Dosis inicial de GMP 1mg/día, incrementos de 1mg en intervalos de 4 semanas durante las primeras 12 semanas (dosis máxima 4mg). Si la GPA>6,1mmol/l se aumentaba dosis de GMP y en cualquier momento podía reducirse la dosis para prevenir hipoglucemias recurrentes.</p> <p>Niveles de HbA_{1c} basales en los 2 grupos LIN 5 + MET y GMP+MET HbA_{1c}<7%: 23%; 21% HbA_{1c}≥7 <8%: 42%; 46% HbA_{1c}≥8 <9%: 27%; 23% HbA_{1c}≥9%: 9% 10%</p> <p>Criterios de exclusión: Infarto de miocardio, accidente cerebro vascular o ataque isquémico transitorio (en los 6 meses previos), insuficiencia hepática, tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-1, insulina, o medicamentos antiobesidad (en los 3 meses previos).</p>	<p>Eficacia Variable principal: cambios en %HbA_{1c} respecto al valor basal (semana 104)</p> <p>Variables secundarias: Episodios hipoglucémicos, cambios en el peso</p> <p>Otras variables secundarias: %pacientes con HbA_{1c} < 7% o <6,5%, cambios de GPA respecto a los valores basales, % pacientes con terapia de rescate</p>	<p>-Análisis por protocolo Cambio %HbA_{1c} respecto al basal -LIN 5 + MET: -0,35% -GMP + MET: -0,53% Diferencia LIN 5+MET frente a GMP+MET 0,17% IC 97,5% (0,07 a 0,28) (p=0,0001)</p> <p>-Análisis por intención de tratar Cambio %HbA_{1c} respecto al basal -LIN 5 + MET: -0,16% -GMP + MET: -0,36% Diferencia LIN 5+MET frente a GMP+MET 0,20% IC 97,5% (0,09 a 0,30) (p=0,0004)</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <7% -LIN 5 + MET: 30% -GMP + MET: 35%</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <6,5% -LIN 5 + MET: 12% -GMP + MET: 16%</p> <p>Reducción en los niveles GPA: LIN 5 + MET: -0,13 mmol/l GMP + MET: -0,48 mmol/l</p> <p>Dif GPA entre grupos: 0,35mmol/l IC95%: 0,14 a 0,57 (p<0,0012)</p> <p>% Pacientes con terapia de rescate: LIN 5 + MET: 25% GMP + MET: 21% P=0,117</p> <p>Cambio de peso respecto al basal: LIN 5 + MET: -1,4 kg GMP + MET: 1,3 kg</p> <p>Diferencia de peso entre ambos tratamientos: -2,7 kg (IC95%: -3,2 a -2,2) p<0,0001</p> <p>%Hipoglucemia: LIN 5 + MET: 7% GMP + MET: 36% (p<0,0001)</p>	<p>-Análisis por protocolo (n=935) El porcentaje de pacientes excluidos es 39,7% (617).</p> <p>-Análisis por intención de tratar (n=1519) en todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal de HbA_{1c} y otra posterior.</p> <p>-Terapia de rescate con pioglitazona si : GPA>13,3 mmol/l en cualquier visita ó HbA_{1c} >8,5% a partir de la semana 28 hasta la 104</p>	<p>Total: 5</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. propiada:1 -Enmascaram.:1</p>

			<p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos Otros: Eventos cardiovasculares (la aparición o el tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por angina de pecho inestable)</p>	<p>%Hipoglucemia grave: LIN 5 + MET: <1% (1 paciente) GMP + MET: 2% (12 pacientes)</p> <p>%EA graves: LIN 5 + MET: 17% GMP + MET: 21%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: LIN 5 + MET: 15% GMP + MET: 39%</p> <p>EA más frecuente (≥5): -Nasofaringitis; LIN 5+MET: 16% frente a GMP+MET:16% -Dolor de espalda; LIN 5+MET: 9% frente a GMP+MET: 8% -Infección del vías respiratorias altas; LIN 5+MET: 8% vs GMP+MET: 8% -Diarrea; LIN 5+MET: 7% frente a GMP+MET: 8% -Bronquitis; LIN 5+MET: 7% frente a GMP+MET: 8% -Artralgia; LIN 5+MET: 8% frente a GMP+MET: 6% -Neoplasias; LIN 5+MET: 5% frente a GMP+MET: 6% -Alteraciones gastrointestinales; LIN 5+MET: 28% frente a GMP+MET:28% -Pancreatitis; LIN 5+MET: <1% frente a GMP+MET: 0% -Alteraciones de la piel o tejido subcutáneo; LIN 5+MET: 15% frente a GMP+MET: 12%</p> <p>%Abandonos por EA LIN 5 + MET: 8% GMP + MET: 11%</p> <p>Eventos cardiovasculares: LIN 5 + MET: 2% (12 pacientes) GMP + MET: 3% (26 pacientes) RR=0,46 IC95%:0,23 a 0,91 (p=0,0213)</p>		
--	--	--	---	--	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Haak T, et al. Diabetes Obes Metab. 2012;14:565-74.</p> <p>(ref 15)</p> <p>Financiado por Boehr Ingelheim.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia inicial de combinación linagliptina + metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p>	<p>N=791 pacientes con DM2 aleatorizados (2:2:2:2:2:1) (HbA_{1c}: 7-10%; media 8,7%)</p> <p>Criterios de inclusión: 18 a 80 años, IMC≤40kg/m² 47,5% Pacientes estaban sin ADO, (HbA_{1c}: ≥7,5% y <11%). Se añadió placebo las 2 últimas semanas previas a la aleatorización. 52,5% Pacientes estaban con un ADO, (HbA_{1c}: >7% y ≤10,5%). Se suspendió el ADO durante 4 semanas y se añadió placebo durante 2 semanas. Pacientes con HbA_{1c} basal ≥11% no se aleatorizaron y se incluyeron en el grupo de tratamiento en fase abierta</p> <p>6 grupos en fase doble ciego: -LIN 2,5 + MET 500: (Linagliptina 2,5mg + Metformina 500mg) 2 veces al día (n=143) -LIN 2,5 + MET 1000: (Linagliptina 2,5mg + Metformina 1000mg) 2 veces al día(n=143) -LIN 5: Linagliptina 5 mg/día (n=142) -MET 500: Metformina 500 mg 2 veces al día (n=144) -MET 1000: Metformina 1000mg 2 veces al día (n=147) -PLB: Placebo (n=72)</p> <p>1 grupo en fase abierta -(A) LIN 2,5 + MET 1000: (Linagliptina 2,5mg + Metformina 1000mg) 2 veces al día (n=66)</p> <p>Criterios de exclusión: Infarto de miocardio, accidente cerebro vascular o ataque isquémico transitorio (en los 6 meses previos), insuficiencia cardiaca congestiva aguda o inestable, insuficiencia hepática o renal, alergia o hipersensibilidad a los medicamentos en estudio o excipientes, acidosis metabólica aguda o crónica, intolerancia a la galactosa, tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-1, insulina, o medicamentos antiobesidad, alcoholismo o drogas de abuso (en los 3 meses previos), tratamiento con corticoesteroides sistémicos o cambios de dosis de hormona tiroidea (en las 6 semanas previas), bypass gástrico, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.</p>	<p>Eficacia Variable principal: cambios en %HbA_{1c} respecto al basal (semana 24)</p> <p>Variables secundarias: cambios de GPA respecto a los valores basales, % pacientes con terapia de rescate</p>	<p>Cambio en %HbA_{1c} frente a placebo -LIN 2,5 + MET 500: -1,3% IC 95% (-1,6 a -1,1) (p<0,0001) -LIN 2,5 + MET 1000: -1,7% IC 95% (-2,0 a -1,4) (p<0,0001) -LIN 5: -0,6% IC 95% (-0,9 a -0,3) (p<0,0001) -MET 500: -0,8% IC 95% (-1,0 a -0,5) (p<0,0001) -MET 1000: -1,2% IC 95% (-1,5 a -0,9) (p<0,0001)</p> <p>Cambio en %HbA_{1c} de la combinación frente a monoterapia: -LIN 2,5 + MET 500: -0,6% IC 95% (-0,8 a -0,4) (p<0,0001) respecto a MET 500 -LIN 2,5 + MET 500: -0,8% IC 95% (-1,0 a -0,6) (p<0,0001) respecto a LIN 2,5 -LIN 2,5 + MET 1000: -0,5% IC 95% (-0,7 a -0,3) (p<0,0001) respecto a MET 1000 -LIN 2,5 + MET 1000: -1,1% IC 95% (-1,4 a -0,9) (p<0,0001) respecto a LIN 2,5</p> <p>Cambio niveles GPA frente a PLB: -LIN 2,5 + MET 500: -2,4mmol/l IC 95% (-3,1 a -1,7) (p<0,0001) -LIN 2,5 + MET 1000: -3,3mmol/l IC 95% (-4,0 a -2,6) (p<0,0001) -LIN 5: -1,0mmol/l IC 95% (-1,7 a -0,3) (p<0,0001) -MET 500: -1,4mmol/l IC 95% (-2,1 a -0,8) (p<0,0001) -MET 1000: -2,3mmol/l IC 95% (-3 a -1,7) (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con terapia de rescate: LIN 2,5 + MET 500: 7,3% LIN 2,5 + MET 1000: 4,3% LIN 5: 11,1% MET 500: 13,5% MET 1000: 8,0%</p>	<p>-Terapia de rescate con sulfonilureas, glitazonas o insulina</p>	<p>Total: 3</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. propiada:0 -Enmascaram.: 0</p>

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 202/2013**

			<p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos Otros: electrocardiograma, datos de laboratorio</p>	<p>%EA graves: LIN 2,5 + MET 500: 1,4% LIN 2,5 + MET 1000: 1,4% LIN 5: 2,1% MET 500: 2,1% MET 1000: 4,1% PLB:1,4% (A) LIN 2,5 + MET 1000:1,5%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: LIN 2,5 + MET 500: 11,2% LIN 2,5 + MET 1000: 9,1% LIN 5: 10,6% MET 500: 9,7% MET 1000: 8,8% PLB:13,9% (A) LIN 2,5 + MET 1000: 9,1%</p> <p>EA más frecuente (≥2): -Nasofaringitis: LIN 2,5 + MET 500: 8,4% LIN 2,5 + MET 1000: 4,2% LIN 5: 5,6% MET 500: 2,8% MET 1000: 2,7% PLB: 1,4% (A) LIN 2,5 + MET 1000: 3,0%</p> <p>-Diarrea: LIN 2,5+MET 500 4,9% LIN 2,5 + MET 1000: 7,7% LIN 5: 3,5% MET 500: 2,1% MET 1000: 5,4% PLB: 2,8% (A) LIN 2,5 + MET 1000: 6,1%</p> <p>%Hipoglucemia LIN 2,5 + MET 500: 3,5% LIN 2,5 + MET 1000: 0% LIN 5: 0% MET 500: 1,4% MET 1000: 3,4% PLB:1,4% (A) LIN 2,5 + MET 1000: 1,5%</p> <p>%Abandonos por EA LIN 2,5 + MET 500: 3,5% LIN 2,5 + MET 1000: 2,1% LIN 5: 4,2% MET 500: 2,1% MET 1000: 4,1% PLB:6,9% (A) LIN 2,5 + MET 1000: 6,1%</p>	<p>No se observaron diferencias significativas en el peso corporal entre los grupos.</p>	
--	--	--	--	--	--	--