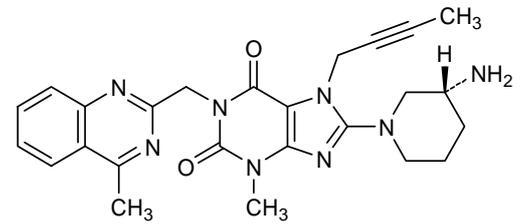


HOJA DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS

# LINAGLIPTINA



## DIABETES MELLITUS TIPO 2

Autor: Almudena Mancebo González. Área IV.  
 Revisores: Montserrat Llopis Fernández.  
 José María Alonso Herreros.

**NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO):** Trajenta® 5mg (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH).

**GRUPO TERAPÉUTICO:** Inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4). **Código ATC:** A10BH.

**CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Incluido en la oferta del SNS, con receta médica y aportación reducida (CICERO).

**FECHA DE AUTORIZACIÓN POR LA EMA:** 24/08/2011

**FECHA DE AUTORIZACIÓN EN ESPAÑA Y PROCEDIMIENTO DE REGISTRO:** 14/09/2011, procedimiento centralizado.

**FECHA DE LA COMERCIALIZACIÓN:** 02/2012

**VALORACION C** nula o modesta mejora terapéutica.

El nuevo medicamento no está relacionado estructuralmente con ningún fármaco existente (es una nueva entidad farmacológica), pero no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otros fármacos alternativos en la enfermedad para la que está indicado. El nuevo medicamento es similar a uno o mas fármacos ya disponibles en el mercado.

**Índice:**

1. Introducción.	3. Eficacia.
2. Acción farmacológica.	3.1 Ensayos Clínicos disponibles.
2.1. Indicaciones autorizadas.	3.2 Evaluación de validez y utilidad práctica de los resultados.
2.2. Posología y forma de administración.	3.3 Fuentes secundarias.
2.3. Mecanismo de acción.	4. Seguridad.
2.4. Farmacocinética.	4.1 Reacciones adversas.
2.5. Aspectos diferenciales con respecto a la terapia de referencia.	4.2 Contraindicaciones y precauciones.
2.6. Comparación de fármacos del mismo grupo.	4.3 Interacciones.
	4.4 Farmacovigilancia.
	5. Análisis económico.
	6. Conclusiones.

## 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica multifactorial con un elevado impacto socio sanitario. Sus complicaciones tanto agudas como crónicas, afectan a diversos órganos y tejidos, y producen una disminución de la calidad y esperanza de vida de los pacientes. Según datos

recientes, la prevalencia de esta enfermedad en España se estima en el 13,8% (1), siendo la patología cardiovascular una de las principales causas de mortalidad (2).

Actualmente existen varios grupos de fármacos dirigidos a disminuir la glucemia, con diferentes perfiles de eficacia y tolerabilidad; bien es conocido el riesgo de hipoglucemias (con sulfonilureas, metiglinidas o insulina), efectos gastrointestinales (con metformina o inhibidores de la alfa-glucosidasa) y aumento de peso (con sulfonilureas, metiglinidas, insulina, tiazolidindionas). La farmacocinética de estos fármacos puede verse alterada en pacientes con disfunción renal (<60ml/min), incrementando el riesgo de hipoglucemia con sulfonilureas o la retención de sodio y agua con gliotazonas (3). Linagliptina es el último fármaco comercializado del grupo inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (IDPP-4) (también llamados gliptinas y del que existen tres fármacos más: sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina) que puede ofrecer una nueva alternativa en el tratamiento de los pacientes con DM2.

## 2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### 2.1 Indicaciones autorizadas por la AEMPS y la EMEA (4)

Linagliptina (Trajenta®) está indicado en el tratamiento de la DM2 para mejorar el control glucémico en adultos:

En *monoterapia* para pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal (IR) (4)

En *combinación*:

- Con metformina, cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Con insulina, con o sin metformina, cuando esta pauta posológica sola, con dieta y ejercicio, no proporcione un control glucémico adecuado.

La **FDA** ha autorizado el uso de linagliptina asociado a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con DM2, en combinación con un secretagogo (ej. sulfonilurea) y/o insulina. Fecha de autorización: 05/02/11 (5).

### 2.2 Posología y forma de administración (4)

La dosis de linagliptina 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. Cuando linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

### **Poblaciones especiales:**

***Insuficiencia renal:*** No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

***Insuficiencia hepática:*** Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes.

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

***Población pediátrica:*** No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes.

***Forma de administración:*** Linagliptina puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día.

### **2.3 Mecanismo de Acción** (4)

La linagliptina es un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), una enzima que está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa). Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se segregan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente después de una ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de la insulina por parte de las células  $\beta$ -pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por las células  $\alpha$ -pancreáticas, lo que disminuye la producción de glucosa hepática. Linagliptina se une eficazmente a la DPP-4 de forma reversible y de este modo conduce a un incremento sostenido y prolongado de los niveles de incretina activa. Sigue un comportamiento glucosa dependiente, lo que produce una mejora general en la homeostasis de la glucosa.

### **2.4 Farmacocinética** (4)

Tras la administración oral, linagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T<sub>máx</sub>) 1,5 horas después de la dosis.

Las concentraciones plasmáticas disminuyen de forma trifásica, con una semivida terminal larga (más de 100 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 es de aproximadamente 12 horas. Tras la administración de 5 mg de linagliptina una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se consiguen a la tercera dosis. Los coeficientes de variabilidad intraindividual e interindividual del AUC de linagliptina fueron pequeños (12,6% y 28,5%, respectivamente). La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30%. No se prevé ningún efecto clínicamente relevante relativo a cambios de C<sub>máx</sub> y T<sub>máx</sub> cuando la linagliptina se administra con o sin alimentos.

Linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, disminuyendo de aproximadamente el 99% a 1 nmol/L hasta el 75-89% a  $\geq 30$  nmol/L, lo que refleja la saturación de la unión a la DPP-4 con una concentración creciente de linagliptina. A concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80% de la linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4. Se detectó un metabolito principal inactivo farmacológicamente y, por tanto, no contribuye a la inhibición de la DPP-4 plasmática.

Aproximadamente el 80% se eliminó en las heces y el 5% en la orina.

En pacientes con IR moderada y grave, se observó un aumento de la exposición de linagliptina de 1,7 y 1,4 veces respectivamente, en comparación con el grupo control. Las predicciones de AUC indican una exposición comparable a los pacientes con IR moderada y grave. No se prevé una eliminación significativa por hemodiálisis o diálisis peritoneal. En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, el AUC medio y la  $C_{\max}$  de la linagliptina fueron similares a los de los controles sanos correspondientes. En estudios en fase I y II, tanto el sexo como el índice de masa corporal (IMC) no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la linagliptina (aunque en los estudios anteriores a la comercialización se realizaron con IMC hasta  $40 \text{ kg/m}^2$ ).

## 2.5 Aspectos diferenciales con respecto a la terapia de referencia.

	MET	SU	TZD	IG	GLN	AGLP-1	IDPP-4	INSULINA
		Glicazida Glisentida Glimepirida Glibenclamida Glipizida Gliquidona	Pioglitazona	Acarbosa Miglitol	Repaglinida Nateglinida	Exenatide Liraglutide	Sitagliptina Vidagliptina Saxagliptina Linagliptina	
Mecanismo de acción	↓Gluconeogénesis/gluco-genolisis y absorción intestinal. ↑sensibilidad tisular insulina	↑ Liberación de insulina por las células pancreáticas.	Activa PPAR- $\gamma$ y ↓ resistencia a la insulina	Inhibe $\alpha$ -glucosidasas del intestino.	Cierra canales de $K^+$ y ↑ secreción de insulina.	↑ Liberación de insulina dependiente de glucagón, ↓ secreción glucagón.	Inhiben la degradación de incretinas.	Hormona
Eficacia ( $\downarrow\%HbA1c$ )	1-2	1-2	0,5-1,4	0,5-0,8	0,5-1,5	0,5-1	0,5-0,8	1,5-3,5
Ventajas	Experiencia. Peso neutro. ↓Hipoglucemia ↓Riesgo cardiovascular y mejora perfil lipídico. ↓Coste	Efecto rápido, Experiencia, ↓Complicac. microvascul.	Mejora perfil lipídico No hipogluc.	Peso neutro. ↓Glucemia post-pandrial	Rápido. ↓Glucemia post-pandrial. Uso en IR/diálisis (sólo repaglinida)	No hipogluc. ↓Peso. Protección CV?	No hipoglucemia Bien tolerada. Linagliptina no ajuste en IR.	Rápido. No limitación de dosis. Mejora perfil lipídico.
Desventajas/ Efectos adversos	Gl. láctica (rara). ↓Absorción vit.B12. No utilizar FG<45ml/min.	↑ Peso, Hipoglucemia. No utilizar FG<60ml/min (glimepirida) CLr<45ml/min (glicazida) ni en alergia a sulfamidas.	↑Peso. Edema/Fallo cardiaco. Precaución FG<60ml/m (retención agua/sodio) Cáncer de vejiga?.	Modesta eficacia. Gl. 3 tomas/día No en FG<60ml/min.	Hipogluc. ↑Peso. 3 tomas/día.	Inyectable. 3 Pancreatitis. Gl. No en FG<30ml/m (exenatide) FG<50ml/m (liraglutida) Coste↑	Urticaria/An-gioedema. Pancreatitis? No seguridad largo plazo. Modesta eficacia. ↑ coste. Ajuste dosis en IR.	↑Peso. Hipoglucemia. Inyectable. Monitorización

MET=metformina; SU=sulfonilurea; TZD=tiazolidindiona; IG= inhibidores de alfa-glucosidasa; GLN=glinidas; AGLP-1=análogos del péptido similar al glucagón-1; IDPP-4= inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; PPAR- $\gamma$  =receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma; FG= filtrado glomerular; IR=insuficiencia renal; Gl= efectos gastrointestinales (Los datos se han obtenido de 3, 4, 6 y 7).

## 2.6.Comparación con fármacos del mismo grupo

INHIBIDORES DE DPP4				
	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
Fecha de la comercialización	03/2007	10/2007	11/2009	09/2011
Posología	100 mg c/24h	50 mg c/12h 50 mg c/24 (+SU)	5 mg c/24h	5 mg c/24h
Ajuste en IR	FG<50ml/min: 50mg FG<30ml/min: 25mg	No usar si FG<50 ml/min	FG 15-50ml/min:2.5mg	No requiere ajuste. Sin datos en ETR/diálisis
Tratamiento en Monoterapia	SI	SI	NO	SI
Terapia doble	+ MET +SU +TZD	+ MET +SU + TZD	+ MET + SU +TZD	+MET
Terapia triple	+MET+ SU +TZD + MET	NO	+MET+SU	+MET+SU
Administración en Combinación con insulina	SI ± MET	NO	SI ± MET	SI ± MET

MET=metformina; SU=sulfonilurea; TZD=tiazolidindiona; IG= inhibidores de alfa-glucosidasa; GLN=glinidas; AGLP-1=análogos del péptido similar al glucagón-1; DPP-4= dipeptidil peptidasa-4; FG=filtrado glomerular; ETR=enfermedad terminal renal (Información obtenida de: 3, 4 y 8).

## 3. EFICACIA

### 3.1 Ensayos clínicos disponibles para la evaluación de Linagliptina

Para evaluar la eficacia y la seguridad, el EPAR de la EMEA incluyó 8 ensayos de fase III aleatorizados y controlados, estudios frente a placebo en monoterapia, en terapia dual y triple (asociado a metformina, metformina + sulfonilurea, e insulina), un estudio comparativo con glibenclámido en asociación con metformina y otros dos estudios en poblaciones especiales ( $\geq 70$  años y deterioro renal). Además se disponen de estudios que evalúan la eficacia de linagliptina frente a placebo, en asociación con metformina a diferentes dosis (1000 mg o 2000 mg/día), sulfonilureas o pioglitazona. Dichos estudios se detallan a continuación:

1. Estudios frente a placebo:
  - a. Monoterapia (9 y 10)
  - b. Doble terapia: Asociado a metformina (11 y 12)
  - c. Triple terapia:
    - i. Asociado a metformina + sulfonilurea (13)
    - ii. Asociado al tratamiento con insulina (14)
2. Comparativo: linagliptina+ metformina vs glibenclámido + metformina (15)
3. En poblaciones especiales:
  - a. Pacientes con IR grave (16)
  - b. Edad avanzada (17)
4. Estudios en combinación doble con otros antidiabéticos orales (ADO)
  - a. Asociado a Pioglitazona (18)
  - b. Asociado a Sulfonilurea (19)

## 1. Monoterapia:

### a. Pacientes naïve o tratados previamente con un antidiabético oral (ADO)

<b>Estudio:</b> NCT00621140				
<b>Referencia:</b> Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2011 Mar;13(3):258-67 (9).				
-Nº de pacientes: 503.				
-Diseño: Estudio multicéntrico, randomizado, paralelo, fase III, doble ciego y controlado con placebo.				
-Duración: 24 semanas.				
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Linagliptina 5 mg una vez al día o placebo				
-Criterios de inclusión: DM2 y edad entre 18-80 años, IMC $\leq$ 40 kg/m <sup>2</sup> , en pacientes naïve o que hayan recibido previamente un ADO (excepto una tiazolidindiona, por su efecto prolongado), con un periodo de lavado de 6 semanas antes de la randomización, con HbA1c entre 7%-10%.				
-Criterios de exclusión: Infarto de miocardio, ictus o accidente isquémico transitorio dentro de los 6 meses del inicio del estudio, insuficiencia hepática en el cribado, o pacientes tratados con rosiglitazona, pioglitazona, análogos de la GLP-1, insulina o fármacos para la obesidad (sibutramina, rimonabant o orlistat) dentro de los 3 meses del inicio. También se excluyeron a los pacientes en tratamiento con esteroides y los que han sufrido cambios de dosis en el tratamiento con hormona tiroidea dentro de las 6 semanas del cribado.				
-Pérdidas: En el grupo placebo: 14 (4 por efectos adversos) y en el grupo control: 16 (5 por efectos adversos).				
-Tipo de análisis: Intención de tratar modificado.				
<b>Resultados</b>				
Variable evaluada en el estudio	Linagliptina (n=336)	Placebo (n=167)	Diferencia de las medias (IC 95%)	P
<b>Resultado principal a las 24 semanas</b>				
- Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c	-0,44 (0,07)	0,25 (0,05)	-0,69 (-0,85, -0,53)	$\leq$ 0,0001
<b>Resultados secundarios de interés a las 24 semanas</b>				
-Respuesta absoluta: % pacientes con HbA1c <7% o < 6,5%	25,2 (77/306)	11,6 (17/147)	OR=2,9	0,0006
-Respuesta relativa: % pacientes con una disminución en el HbA1c $\geq$ 0,5%	47,1	19	OR=4,2	<0,0001
-Cambio respecto el basal en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/L)	-0,5 (0,1)	0,8 (0,2)	-1,3 (-1,7, -0,9)	<0,0001
-Cambio respecto el basal en la glucosa postprandial tras 2 h (GPP) (mmol/L)	-1,9 (0,3)	1,4 (0,6)	-3,2 (-4,6, -1,9)	<0,0001

### b. Intolerancia o contraindicación con metformina

<b>Estudio:</b> NCT00740051				
<b>Referencia:</b> Barnett AH, Patel S, Harper R, Toorawa R, Thiemann S, von Eynatten M, Woerle HJ. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2012 Sep 13. (Extensión a 34 semanas) (10).				
-Nº de pacientes: 227.				
-Diseño: Estudio de fase III, multicéntrico, randomizado, controlado con placebo y paralelo.				
-Duración: 18 semanas (con una extensión a 34 semanas controlado).				
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Linagliptina 5 mg día o placebo.				
-Criterios de inclusión: Pacientes con DM2, con edad comprendida entre 18-80 años, con un control inadecuado de la glucemia (HbA1c entre 7-10% en pacientes naïve, o con HbA1c entre 6,5-9,0% si han recibido antidiabéticos orales), no candidatos al tratamiento con metformina (por presentar enfermedad renal, deshidratación, insuficiencia cardiaca congestiva, acidosis metabólica crónica, intolerancia hereditaria a la galactosa o intolerancia a metformina por efectos adversos previos) y con un IMC $\leq$ 40 kg/m <sup>2</sup> .				
-Criterios de exclusión: Infarto de miocardio, ictus o accidente isquémico transitorio en los 6 meses previos, insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática, intolerancia hereditaria a la galactosa, tratados con tiazolidindionas, análogos de la GLP-1, insulina o fármacos para la obesidad dentro de los 3 meses del inicio o con cualquier fármaco en fase de investigación al menos en los 2 meses previos, incluyendo si ha presentado alergia o hipersensibilidad a los mismos. También se excluyeron las mujeres premenopáusicas embarazadas, en periodo de lactancia o sin medidas control de natalidad.				
-Pérdidas: 9,3% (14 pacientes) en el grupo tratado con linagliptina y 15,8% (12 pacientes) en el grupo de placebo.				
-Tipo de análisis: Intención de tratar modificado.				
<b>Resultados</b>				
Variable evaluada en el estudio	Linagliptina 5 mg (n=151)	Placebo (n=76)	Diferencia de las medias (IC 95%)	P
<b>Resultado principal a las 18 semanas</b>				
- Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c	-0,39 $\pm$ 0,14	0,21 $\pm$ 0,16	-0,60 (-0,88, -0,32)	<0,0001
<b>Resultados secundarios de interés a las 18 semanas</b>				
-% Pacientes con HbA1c <6,5%	9,5 (14)	6,8 (5)	OR= 3,285 (0,710 - 15,196)	0,1281
-% Pacientes con HbA1c <7%	27,9 (41)	15,1 (11)	OR= 2,576 (1,057 - 6,279)	0,0374
-% Pacientes con una disminución en el HbA1c $\geq$ 0,5%	36,1 (53)	17,8 (13)	OR= 2,801 (1,374 - 5,711)	0,0046
-Cambio respecto el basal en la GPA (mg/dL)	-13,3 $\pm$ 5,2	7,2 $\pm$ 6,0	-20,5 (-31,1, -9,9)	0,0002
-Cambio en el peso corporal (kg)	-1,28 $\pm$ 0,54	-2,08 $\pm$ 0,61	0,81 (-0,25 - 1,86)	0,1323

## 2. Doble terapia:

### a. En combinación con metformina a dosis $\geq 1500$ mg al día

<b>Estudio: NCT00601250</b>				
<b>Referencia: Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2011 Jan;13(1):65-74 (11).</b>				
-Nº de pacientes: 701.				
-Diseño: Estudio randomizado, multicéntrico, paralelo, controlado con placebo y doble ciego.				
-Duración: 24 semanas.				
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Linagliptina 5 mg + metformina $\geq 1500$ mg al día o Placebo + metformina $\geq 1500$ mg al día.				
-Criterios de inclusión: Edad entre 18 - 80 años, DM2 y un índice de masa corporal (IMC) $\leq 40$ kg/m <sup>2</sup> . Debían recibir metformina a una dosis de $\geq 1500$ mg/día (o la dosis máxima tolerada) y no más de un medicamento antidiabético oral adicional. El HbA1c fue de 7,0 - 10,0% al inicio de la randomización.				
-Criterios de exclusión: Tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-1, insulina o fármacos anti-obesidad dentro de los 3 meses previos, variaciones de dosis con hormona tiroidea en las 6 semanas anteriores o tratamiento con esteroides sistémicos a la fecha del consentimiento informado. También, si deterioro de la función hepática o renal, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular dentro de los 6 meses previos del consentimiento informado, historia de acidosis metabólica aguda o crónica, insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda, intolerancia a la galactosa hereditaria o deshidratación. Tampoco haber participado en otro ensayo de un fármaco en investigación dentro de los últimos 2 meses.				
-Pérdidas: Grupo linagliptina: 39 (7,5%) y en el grupo placebo: 14 (7,9%).				
-Tipo de análisis: Intención de tratar modificado.				
<b>Resultados</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Linagliptina 5 mg + Metformina <math>\geq 1500</math> mg (n=523)</b>	<b>Placebo + Metformina <math>\geq 1500</math> mg (n=177)</b>	<b>Diferencia de las medias (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Resultado principal a las 24 semanas</b>				
-Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c	-49	+0,15	-0,64 (-0,78, -0,50)	<0,0001
<b>Resultados secundarios de interés a las 24 semanas</b>				
-Cambio respecto el basal en la GPA (mmol/L)	-0,6	+0,6	+1,2 (-1,5, -0,8)	<0,0001
-Cambio respecto el basal en la GPP (mmol/L)	-2,7	+1	-3,7 (-5,3, -2,2)	<0,0001
-% Pacientes con HbA1c <6,5%	10	2	OR= 5,5 (1,9 - 15,6)	0,0016
-% Pacientes con HbA1c <7%	26	9	OR= 4,4 (2,4 - 8)	<0,0001
-% Pacientes con una disminución en el HbA1c $\geq 0,5\%$	50	22	OR= 3,9 (2,5 - 5,7)	<0,0001

### b. En combinación con metformina a diferentes dosis (1000mg y 2000 mg/día)

<b>Estudio NCT00798161</b>						
<b>Referencia: 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 Jun; 14(6): 565-74 (12).</b>						
-Nº de pacientes: 791.						
-Diseño: Fase III, randomizado (1:2:2:2:2), multicéntrico, internacional, paralelo con 6 ramas de tratamiento, controlado con placebo y doble ciego.						
-Duración: 24 semanas.						
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Placebo, Linagliptina 5 mg, metformina 500 mg (2 veces al día), metformina 1000 mg (2 veces al día), Linagliptina 2,5 mg + metformina 500 mg (2 veces al día), Linagliptina 2,5 mg + metformina 1000 mg (2 veces al día).						
-Criterios de inclusión: DM2, naïve o tratados con un ADO previo (periodo de lavado de 10 semanas), edad entre 18 - 80 años y un índice de masa corporal (IMC) $\leq 40$ kg/m. El HbA1c $\geq 7,5$ y $\leq 10,5\%$ para pacientes tratados con un ADO previo y HbA1c $\geq 7,5$ y $<11\%$ antes de la randomización.						
-Criterios de exclusión: Tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-1, insulina o fármacos anti-obesidad dentro de los 3 meses previos, tratamiento con esteroides sistémicos o variaciones de dosis con hormona tiroidea en las 6 semanas anteriores, bypass gástrico, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular en los 6 meses anteriores, insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda, fallo renal o deterioro renal al screening, disfunción hepática, conocida hipersensibilidad a linagliptina o sus excipientes, metformina o placebo, historia de abuso de alcohol o drogas en los 3 meses previos, acidosis metabólica aguda o crónica o intolerancia hereditaria a la galactosa. También mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Los pacientes con una HbA1c $\geq 11\%$ no fueron reclutados para la randomización, pero se incluyeron en un estudio abierto y recibieron linagliptina 2,5 mg + metformina 1000 mg dos veces al día.						
-Pérdidas: Grupo Placebo: 18, Linagliptina: 21, metformina 1000 mg: 17, metformina 2000 mg: 21, Linagliptina + metformina 1000mg: 16 y Linagliptina + metformina 2000 mg: 11.						
-Tipo de análisis: Intención de tratar modificado.						
<b>Resultados</b>						
<b>Variable principal a las 24 semanas</b>	<b>Placebo (n=65)</b>	<b>Linagliptina 5 mg (n=135)</b>	<b>Metformina 1000mg (n=141)</b>	<b>Metformina 2000 mg (n=138)</b>	<b>Linagliptina + Metformina 1000 mg (n=137)</b>	<b>Linagliptina + Metformina 2000 mg (n=140)</b>
-Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c	0,1 $\pm$ 0,1	-0,5 $\pm$ 0,1	-0,6 $\pm$ 0,1	-1,1 $\pm$ 0,1	-1,2 $\pm$ 0,1	-1,6 $\pm$ 0,1
-Diferencia vs placebo IC95%		-0,6 $\pm$ 0,1 (-0,9, -0,3)	-0,8 $\pm$ 0,1 (-0,1, -0,5)	-1,2 $\pm$ 0,1 (-1,5, -0,9)	-1,3 $\pm$ 0,1 (-1,6, -1,1)	-1,7 $\pm$ 0,1 (-2,0, -1,4)
P		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
-Diferencia vs metformina monoterapia IC95%					-0,6 $\pm$ 0,1 (-0,8, -0,4)	-0,5 $\pm$ 0,1 (-0,7, -0,3)
P					<0,0001	<0,0001

### 3. Triple terapia:

#### a. Asociado a metformina + sulfonilurea

<b>Estudio:</b> NCT00602472 <b>Referencia:</b> Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. <i>Diabet Med.</i> 2011 Nov; 28(11):1352-61 (13).				
<b>-Nº de pacientes:</b> 1058. <b>-Diseño:</b> Multicéntrico, paralelo, randomizado, controlado con placebo y doble ciego. <b>- Duración:</b> 24 semanas. <b>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:</b> linagliptina 5 mg/día + metformina + sulfonilurea y <b>tratamiento grupo control:</b> placebo + metformina + sulfonilurea. <b>-Criterios de inclusión:</b> Pacientes con DM2 $\geq 18$ años y $\leq 80$ años, con IMC $\leq 40$ Kg/m <sup>2</sup> , con HbA1c entre $\geq 7\%$ (53 mmol/mol) y $\leq 10\%$ (86 mmol/mol) a pesar de recibir una dosis diaria total $\geq 1500$ mg de metformina (o la dosis máxima tolerada si es más baja) y la dosis máxima tolerada de sulfonilurea. <b>-Criterios de exclusión:</b> Si el investigador considera que por las condiciones clínicas del paciente interfieren con la participación y seguridad del ensayo. También fueron excluidos pacientes con infarto de miocardio, ictus o accidente isquémico transitorio en los 6 meses previos, fallo renal o empeoramiento renal severo, acidosis metabólica actual aguda o crónica, empeoramiento de la función hepática, intolerancia hereditaria a la galactosa, posibilidad de embarazo o en periodo de lactancia. También se excluyeron los pacientes tratados con rosiglitazona, pioglitazona, análogos de la GLP-1, insulina o fármacos para la obesidad dentro de los 3 meses del inicio (sibutramina, rimonabant u orlistat). <b>-Pérdidas:</b> 69 (linagliptina= 58, 7.3%; placebo=21, 8%) por efectos adversos, no cumplimiento o negación a continuar tomando la medicación del estudio. <b>-Tipo de análisis:</b> Intención de tratar modificado.				
<b>Resultados</b>				
Variable evaluada en el estudio	Linagliptina 5 mg + metformina + sulfonilurea (n=792)	Placebo + metformina + sulfonilurea (n=263)	Diferencia de las medias (IC 95%)	P
<b>Resultado principal a las 24 semanas</b>				
-Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c	-0,72	-0,10	-0,62 (-0,73, -0,50)	<0,0001
<b>Resultados secundarios de interés a las 24 semanas</b>				
-% Pacientes con HbA1c <7%	29,2	8,1	OR=5,5	<0,0001
-% Pacientes con una disminución en el HbA1c $\geq 0,5\%$	5,8	30,2	-	-
-Cambio respecto el basal en la GPA (mmol/L)	-0,3	0,4	-0,7 (-1,0, -0,4)	<0,0001

#### b. En combinación con insulina +/- metformina +/- pioglitazona

<b>Estudio:</b> NCT00954447. <b>Referencia:</b> A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of Linagliptin (5 mg), administered orally once daily for at least 52 weeks in type 2 diabetic patients in combination with basal insulin therapy (14). <b>Disponible en:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>				
<b>-Nº de pacientes:</b> 1261. <b>-Diseño:</b> Fase III, doble ciego, randomizado, paralelo y controlado con placebo. <b>- Duración:</b> 52 semanas. <b>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:</b> Linagliptina 5 mg o Placebo. <b>-Criterios de inclusión:</b> Pacientes con DM2, con edad >18 años, con detectable péptido-C, HbA1c entre 7-10%, pretratados con insulina basal +/- metformina o/y +/- pioglitazona y un IMC $\leq 45$ kg/m <sup>2</sup> . No se permitió la modificación de las dosis de ADO, pero sí de insulina durante el ensayo. <b>-Criterios de exclusión:</b> Hipoglucemia no controlada, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o isquémico transitorio en los 3 meses previos al consentimiento informado, insuficiencia hepática, cirugía gástrica, cáncer en los últimos 5 años, tratamiento con otros anti-diabéticos, fármacos anti-obesidad o en investigación antes de la randomización, embarazo o lactancia. <b>-Pérdidas:</b> En el grupo de linagliptina 88 pacientes (14%) y en el grupo placebo 110 pacientes (17,5%) <b>-Tipo de análisis:</b> Intención de tratar modificado.				
<b>Resultados</b>				
Variable evaluada en el estudio	Linagliptina 5 mg (n=631)	Placebo (n=630)	Diferencia de las medias (IC 95%)	P
<b>Resultado principal a las 24 semanas</b>				
-Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c	-0,58 $\pm$ 0,08	0,07 $\pm$ 0,08	-0,65 (-0,74, -0,55)	<0,0001
<b>Resultados secundarios de interés</b>				
-Número de pacientes con HbA1c <7% entre la semana 24-52	134 (semana 24) 109 (semana 52)	56 (semana 24) 44 (semana 52)	OR=2,935 (1,949 - 4,419)	<0,0001
-Número de pacientes con al menos una reducción en el HbA1c de 0,5% entre la semana 24-52	333(semana 24) 231 (semana 52)	137 (semana 24) 104 (semana 52)	-	-
-Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c, semana 52	-0,48 $\pm$ 0,08	0,05 $\pm$ 0,08	-0,53 (-0,64, -0,43)	<0,0001
-Cambio respecto el basal en GPA (mg/dL), semana 24	-7,09 $\pm$ 3,97	4,52 $\pm$ 3,94	-11,60 (-16,49, -6,71)	<0,0001
-Cambio respecto el basal en GPA (mg/dL), semana 52	-2,55 $\pm$ 55,01	0,63 $\pm$ 56,44	-	-
-Cambio respecto al basal en la dosis de insulina, semana 52	2,60 $\pm$ 0,84	4,18 $\pm$ 0,84	-1,58 (-2,61, -0,54)	0,0029

#### 4. Estudio comparativo con glimepirida

<b>Estudio: NCT00622284</b>				
<b>Referencia:</b> Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 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. <i>Lancet</i> . 2012 Aug 4; 380(9840): 475-83 (15).				
-Nº de pacientes: 1552.				
-Diseño: Ensayo de no inferioridad, doble ciego, randomizado, multicéntrico, paralelo y controlado con placebo.				
-Duración: 104 semanas.				
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Linagliptina 5 mg al día+ metformina o glimepirida 1-4 mg al día + metformina.				
-Criterios de inclusión: 18-80 años, con DM2, que recibían metformina a dosis estable de 1500 mg/día o más (o una dosis máxima tolerada menos de 1500 mg / día), sola o con otro fármaco antidiabético oral, una HbA1c entre 6.5 -10,0% al inicio de la randomización y un IMC ≤ 40 kg/m <sup>2</sup> .				
-Criterios de exclusión: Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio en los 6 meses previos, disfunción hepática, tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogo GLP-1, insulina o un fármaco antiobesidad en los 3 meses antes de la selección.				
-Pérdidas: 24,4% en el grupo de linagliptina (7,9% por efectos adversos) y 22% en el grupo de glimepirida (7,9% por efectos adversos)				
-Tipo de análisis: Intención de tratar modificado.				
<b>Resultados</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Linagliptina + metformina (n=776)</b>	<b>Glimepirida + metformina (n=775)</b>	<b>Diferencia de las medias (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Resultado principal a las 104 semanas</b>				
-Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c	-0,16 (0,03)	-0,36 (0,03)	0,20 (0,09 - 0,30)	0,0004
<b>Resultados secundarios de interés a las 104 semanas</b>				
-Ocurrencia de episodios de hipoglucemia.	58 (7%)	280 (36%)	29%	<0,0001
-Cambio de peso desde la base (Kg).	-1,4	+1,3	-2,7 (-3,2, -2,2)	<0,0001
-% Pacientes con HbA1c <7%	30% (232/764)	35% (263/755)	-	<0,0001
-% Pacientes con HbA1c <6,5%	12% (92/764)	16% (120/755)	-	-
-% Pacientes con una disminución en el HbA1c ≥0,5%	26% (200/764)	34% (253/755)	-	-
-Cambio respecto el basal en la GPA (mmol/L)	-0,13	-0,48	0,35 (0,14 - 0,57)	0,0012
-Cambio respecto el basal en la GPP (mmol/L)	-1,58	-1,04	-0,54 (-1,17 - 0,09)	0,0918

#### 5. En pacientes poblaciones especiales:

##### a. Pacientes con IR

<b>Estudio NCT00800683</b>				
<b>Referencia:</b> McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, Woerle HJ. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Diabetes care</i> 36:237-244, 2013 (16).				
-Nº de pacientes: 133.				
-Diseño: Fase III, doble ciego, randomizado, paralelo y controlado con placebo.				
-Duración: 12 semanas (medicación de base estable) y extensión de 40 semanas (medicación de base ajustable).				
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Linagliptina 5 mg o Placebo				
-Criterios de inclusión: Hombres y mujeres con DM2, con edad comprendida entre los 18 y los 80 años, con una filtración glomerular <30 ml/min ( pero que no están en diálisis) y con insuficiente control glucémico ( HbAc entre 7 y 10%).				
-Criterios de exclusión: Tratamiento con cualquier medicamento para la diabetes diferentes a la insulina y / o sulfonilurea dentro de los 3 meses anteriores al consentimiento informado, Infarto de miocardio, ictus o accidente isquémico transitorio en los 6 meses anteriores al consentimiento informado y presentar insuficiencia cardiaca congestiva inestable o aguda.				
-Pérdidas: En el grupo de linagliptina 28%(19 pacientes) y en el grupo placebo 26,2% (17 pacientes).				
-Tipo de análisis: La variable principal por protocolo y las demás variables por intención de tratar modificado.				
<b>Resultados</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Linagliptina (n=68)</b>	<b>Placebo (n=65)</b>	<b>Diferencia de las medias (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Resultado principal a las 12 semanas</b>				
-Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c	-0,76	-0,15	-0,60 (-0,89, -0,31)	<0,0001
<b>Resultados secundarios de interés a la semana 52</b>				
-Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c	-0,7 ± 0,15	0,01 ± 0,16	-0,72 (-1,03, -0,41)	<0,0001
-% Pacientes con HbA1c <7%	18	9,8	0,769 - 10,863	0,2225
-Cambio respecto el basal en la GPA (mmol/L)	-0,3	-0,38	0,07 (-0,82 - 0,97)	0,8698
-Cambio en el peso desde el basal (Kg)	-1,83	-0,29	-1,53 (-4,11 - 1,04)	0,2370

## b. Pacientes de Edad Avanzada

<b>Estudio: NCT00641043</b> <b>Referencia: Efficacy and Safety Study of Linagliptin (5 mg) Administered Orally Once Daily Over 24 Weeks in Type 2 Diabetic Patients (Age &gt;= 70 Years) With Insufficient Glycaemic Control (HbA1c &gt;= 7.0) Despite Metformin and/or Sulphonylurea and/or Insulin Therapy (17).</b> <b>Disponible en: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a></b>				
<p>-Nº de pacientes: 241.</p> <p>-Diseño: Fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo y paralelo.</p> <p>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Linagliptina o Placebo.</p> <p>- Duración: 24 semanas.</p> <p>-Criterios de inclusión: Pacientes con DM2, con edad ≥70 años, HbA1c ≥7,0% y que hayan firmado un consentimiento informado por escrito.</p> <p>-Criterios de exclusión: Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o isquémico transitorio en los 3 meses previos al consentimiento informado, empeoramiento de la función hepática, tratamiento con glitazonas, GLP-1 análogos, insulinas mixtas o de acción rápida, inhibidores de la DPP4 o fármacos antiobesidad.</p> <p>-Pérdidas: 6,3%(5 pacientes) en el grupo de placebo y 9,9% (16 pacientes) en el grupo de linagliptina.</p> <p>-Tipo de análisis: Intención de tratar modificado.</p>				
<b>Resultados</b>				
Variable evaluada en el estudio	Linagliptina (162)	Placebo (79)	Diferencia de las medias (IC 95%)	P
<b>Resultado principal a las 24 semanas</b>				
-Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c	-0,61 ± 0,06	0,04 ± 0,07	-0,64 (-0,81, -0,48)	<0,0001
<b>Resultados secundarios de interés a las 24 semanas</b>				
-Cambio respecto el basal en la GPA (mg/dL)	-10,6 ± 3,2	10,1 ± 4,3	-20,7 (-30,2, -11,2)	<0,0001
-% Pacientes con HbA1c <7%	38,9	8,3	OR=8,319 (3,321 - 20,837)	-
-% Pacientes con una disminución en el HbA1c ≥0,5%	54,4	12,8	-	<0,0001
-Número de pacientes con terapia de rescate	7	11	-	-

## 6. Estudios en combinación doble con otros ADO

### a. Asociado a Pioglitazona

<b>Estudio: NCT00641043. Referencia: 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 Jul;13(7):653-61 (18).</b>				
<p>-Nº de pacientes: 389.</p> <p>-Diseño: Randomizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y paralelo.</p> <p>-Duración: 24 semanas.</p> <p>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pioglitazona 30 mg + linagliptina 5 mg o pioglitazona 30 mg + placebo.</p> <p>-Criterios de inclusión: Pacientes con DM2 no controlada, naïve o tratados previamente, con edad ≥18 años y ≤ 80 años, una HbA1c entre 7,5% y 11% y un IMC ≤ 40 Kg/m<sup>2</sup> al inicio del screening.</p> <p>-Criterios de exclusión: Cualquier condición clínica que según el investigador pudiera comprometer la seguridad del estudio. Tales condiciones incluyen: Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o cetoacidosis diabética en los 6 meses previos, disfunción hepática, hipersensibilidad o alergia a los fármacos/excipientes del estudio, y tratamiento con análogos GLP-1 o agonistas, insulina o fármacos antiobesidad en los 3 meses antes de la selección, lactancia, embarazo o mal control de la natalidad, y cuando la glucemia en ayunas es &gt; 13,3 mmol/L (240 mg/dL).</p> <p>-Pérdidas: 14,6%(19 pacientes) en el grupo de placebo y 5,8% (15 pacientes) en el grupo de linagliptina.</p> <p>-Tipo de análisis: Intención de tratar modificado.</p>				
<b>Resultados</b>				
Variable evaluada en el estudio	Pioglitazona + Linagliptina (259)	Pioglitazona + Placebo (130)	Diferencia de las medias (IC 95%)	P
<b>Resultado principal a las 24 semanas</b>				
-Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c	-1,05 (±0,06)	-0,56 (±0,09)	-0,51 (-0,72, -0,3)	<0,0001
<b>Resultados secundarios de interés a las 24 semanas</b>				
-% Pacientes con HbA1c <7%	42,9	30,5	OR=2,1 (1,3 - 3,5)	0,0051
-% Pacientes con una disminución en el HbA1c ≥0,5%	75	50,8	OR=3,8 (2,3 - 6,4)	<0,0001
-Cambio respecto el basal en la GPA (mmol/L)	-1,8 (±0,1)	-1,0 (±0,2)	-0,8 (-1,2, -0,4)	<0,0001
-Pacientes con terapia de rescate	7,9%	14,1%	OR=0,45 (0,21 - 0,92)	0,035
-HOMA-IR [(mU/L)*(mmol/L)]	-2,90 (±0,14)	-2,58 (±0,21)	-0,32 (-0,77 - 0,13)	0,16
-HOMA-β [(mU/L)*(mmol/L)]	-2,17 (±2,58)	-1,44 (±3,89)	-0,73 (-9,16, -7,70)	0,86
-Cambio en el peso desde el basal (Kg).	+2,3	+1,2	+1,1 (0,2 - 2,0)	0,014

HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina y HOMA- β: la función de la célula β.

## b. Asociado a Sulfonilurea

<b>Estudio: NCT00602472</b> <b>Referencia: Lewin AJ, Arvay L, Liu D, Patel S, von Eynatten M, Woerle HJ. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Ther. 2012 Sep; 34(9):1909-1919 (19).</b>				
<b>-Nº de pacientes:</b> 245. <b>-Diseño:</b> Fase III, randomizado, internacional, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. <b>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:</b> Linagliptina 5 mg + sulfonilurea o placebo + sulfonilurea. <b>-Duración:</b> 18 semanas. <b>-Criterios de inclusión:</b> Pacientes entre 18 y 80 años y un IMC $\leq$ 40 Kg/m <sup>2</sup> al inicio del screening, que habían recibido sulfonilurea (SU) en monoterapia o sulfonilurea + una medicación adicional para disminuir la glucemia (no habiéndose modificado en las 10 semanas previas). La dosis de SU debe ser al menos la mitad de la dosis máxima o menor si se ha documentado como dosis tolerada en un periodo $\geq$ 12 semanas. La HbA1c en el screening entre $\geq$ 7 y $\leq$ 10 para pacientes con SU en monoterapia y, entre $\geq$ 7 y $\leq$ 9 para los pacientes sometidos a lavado. <b>-Criterios de exclusión:</b> Tratamiento previo con tiazolidindionas, análogos del GLP-1, insulina, o un fármaco anti-obesidad en los 3 meses previos, corticoides o cambios en las hormonas tiroideas en las 6 semanas previas, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio en los 6 meses previos, insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda, fallo renal, IR severa, empeoramiento de la función hepática, alergia a las medicaciones en estudio, historia de alcohol o drogas en los 3 meses previos, intolerancia a la galactosa hereditaria, lactancia o embarazo. <b>-Pérdidas:</b> 10 pacientes en el grupo de linagliptina y 7 en el grupo del placebo. <b>-Tipo de análisis:</b> Intención de tratar modificado.				
<b>Resultados</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Linagliptina + Sulfonilurea (n=84)</b>	<b>Placebo + Sulfonilurea (n=161)</b>	<b>Diferencia de las medias (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Resultado principal a las 18 semanas</b>				
-Cambio medio (%) respecto el basal de HbA1c	-0,54 (0,07)	-0,07 (0,10)	-0,47 (-0,70, -0,24)	<0,0001
<b>Resultados secundarios de interés a las 18 semanas</b>				
-% Pacientes con HbA1c <7%	15,2 (n=24)	3,7 (n=3)	OR=6,5 (1,7 - 24,8)	0,007
-% Pacientes con una disminución en el HbA1c $\geq$ 0,5%	57,6 (n=91)	22 (n=18)	OR=5,1 (2,7 - 9,6)	<0,0001
-Cambio respecto el basal en la GPA (mg/dL)	-8,2	1,8	-6,4 (-17,2 - 4,3)	NS
-Cambio en el peso desde el basal (Kg).	+0,43	-0,01	-	NS
-% Pacientes que precisaron terapia de rescate.	7,6 (n= 12)	15,9 (n=13)	OR=0,40	0,035

La eficacia y la seguridad de linagliptina en **monoterapia** se evaluaron en dos estudios clínicos pivotaes comparados con placebo:

En el primero (9) se administró linagliptina 5 mg al día durante 24 semanas, en pacientes naïve o tratados con algún hipoglucemiante (a excepción de glitazonas, insulina y análogos GLP-1) consiguiendo reducciones significativas en la HbA1c de -0,69%. La mayor reducción del % en HbA1c (-0,86%) se produjo en el subgrupo de pacientes con HbA1c inicial más alto ( $\geq$ 9%).

En el segundo (10) estudio de 18 semanas de duración, se incluyeron pacientes para los que el tratamiento con metformina es inapropiado, por intolerancia o por estar contraindicada debido a insuficiencia renal, y se obtuvo una mejora significativa en la HbA1c de -0,60%. Los pacientes que recibieron placebo durante la randomización y hasta la semana 18, cambiaron a glimepirida de 1-4 mg, otras 34 semanas. Durante esta fase se observó una disminución del % de HbA1c respecto al valor basal de -0,72% para placebo/glimepirida y -0,44 para linagliptina. Un mayor número de pacientes discontinuaron el tratamiento en el grupo de linagliptina (18 vs 6).

El nivel basal de HbA1c en los pacientes incluidos de ambos estudios fue de aproximadamente un 8%. Linagliptina mostró mejoras significativas en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa postprandial a las 2 horas (GPP), como objetivos secundarios de los estudios. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes fue similar en ambos grupos.

El tratamiento combinado con metformina en **terapia dual** se ha evaluado en un estudio de 24 semanas de duración, alcanzando reducciones significativas de HbA1c de -0.64% comparado con placebo (11). Otros estudios en combinación con pioglitazona (18) o sulfonilurea (19) (indicaciones no autorizadas en ficha técnica) obtuvieron resultados de menor magnitud (-0,51 y -0,47 respectivamente). El tratamiento asociado a pioglitazona produjo un aumento de peso de +1,1 Kg respecto a placebo (IC95%: 0,2 a 2). Linagliptina 5 mg en combinación con dosis bajas de metformina (500 mg 2 veces al día) mostró una reducción en el HbA1c similar a la que se observó con dosis elevadas de metformina en monoterapia (1000 mg 2 veces al día) (-1,3 vs -1,2) (12).

La **terapia triple** junto a metformina y sulfonilurea, mostró una mejora significativa en el HbA1c de -0,62 % vs placebo (IC95%: -0,73 a -0,50;  $p < 0,0001$ ) en la semana 24. También mejoró la GPA y GPP (13). La terapia con insulina sola o en combinación con metformina y/o pioglitazona, proporcionó similares resultados (HbA1c -0,65%, desde un nivel basal medio de HbA1c de 8,3%) (14). Una mayor proporción de pacientes consiguieron una HbA1c de  $< 7,0\%$  con mejoras en la GPA y una dosis de insulina estable (40,1 UI). El peso corporal no varió significativamente entre los grupos, el efecto sobre el perfil lipídico fue insignificante y la incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo tras 52 semanas de tratamiento (30,27% vs 31,27%).

Sólo se dispone de un **estudio comparativo** de no inferioridad y de 104 semanas de duración, que comparaba la eficacia y seguridad de la adición de linagliptina 5 mg o glimepirida (dosis media de 3 mg) en pacientes con un control glucémico inadecuado con metformina en monoterapia (15). Las reducciones medias de HbA1c fueron de -0,16% con linagliptina (nivel basal medio de HbA1c de 7,69%) y -0,36% con glimepirida (nivel basal medio de HbA1c de 7,69%) con una diferencia media de tratamiento del 0,20% (97,5% IC: 0,09-0,299). Es importante destacar que el número de abandonos por falta de eficacia fue superior en el grupo de linagliptina que con glimepirida (5,8% frente a 1,9%). El 50% de los pacientes del grupo de glimepirida no recibieron la dosis máxima de 4 mg/día y el 24,7% de los pacientes con linagliptina requirieron medicación de rescate frente al 21,5% del grupo de glimepirida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de linagliptina (7,5%) fue significativamente menor que la del grupo de glimepirida (36,1%), así como la reducción del peso corporal (-1,39 con linagliptina vs + 1,29 kg con glimepirida).

En pacientes con **insuficiencia renal severa** y DM2, la administración de linagliptina proporcionó mejorías significativas en la HbA1c de -0,59% en comparación con placebo tras 12 semanas (desde un valor basal medio de HbA1c de 8,2%), durante las cuales los tratamientos glucémicos de base se mantuvieron estables (16). La mayoría de los pacientes (80,5%) recibieron insulina como terapia de base, sola o en combinación con otros antidiabéticos orales tales como sulfonilurea, metiglinidas y pioglitazona. Hubo un período adicional de tratamiento de seguimiento de 40 semanas, durante el cual se permitieron ajustes de dosis en los tratamientos antidiabéticos de base. La diferencia observada en la HbA1c sobre el placebo fue de -0,72% tras 52 semanas. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con linagliptina fue mayor que la observada en el placebo debido a un aumento de

episodios hipoglucémicos, aunque no hubo ninguna diferencia entre grupos en acontecimientos hipoglucémicos graves. En un estudio doble ciego de 24 semanas de duración se evaluó la eficacia y la seguridad de la linagliptina en **pacientes de edad avanzada** (edad  $\geq$  70 años) y DM2 (17). Los pacientes recibieron metformina y/o sulfonilurea y/o insulina como tratamiento de base. Las dosis de los medicamentos antidiabéticos de base se mantuvieron estables durante las primeras 12 semanas, después de las cuales se permitieron ajustes. Linagliptina proporcionó mejoras significativas en HbA1c (un cambio de -0,64% en comparación con placebo después de 24 semanas), desde un valor basal medio de HbA1c de 7,8%. También mostró mejoras significativas en la GPA. No se observaron diferencias significativas en el peso corporal de los pacientes, en ninguno de los dos estudios.

### **3.2 Evaluación de la validez y utilidad práctica de los resultados**

Linagliptina ha demostrado su eficacia en monoterapia y en terapia combinada (doble y triple) **frente a placebo**, con reducciones significativas en el porcentaje de HbA1c. Este parámetro ha sido el objetivo principal en todos los estudios realizados, siendo una variable subrogada en el tratamiento de la diabetes y objeto de controversia, pues no permite evaluar la eficacia del tratamiento sobre las complicaciones de la DM2 a largo plazo (20 y 21).

**No existen estudios clínicos comparativos con ADO orales en monoterapia**, a excepción de un estudio con volglibosa en pacientes japoneses (un inhibidor de alfa-glucosidasa), que no es relevante en nuestro caso pues este fármaco no está comercializado en Europa. Por lo tanto, y dentro de la terapéutica actual, sólo podemos establecer su eficacia mediante la realización de comparaciones indirectas, situando al grupo de las gliptinas, como fármacos que consiguen una reducción de % HbA1c de magnitud limitada (0,6%), inferior a metformina, sulfonilurea y pioglitazonas, y similar a otras gliptinas.

En los estudios en los que se administra linagliptina en asociación frente a placebo, los pacientes incluidos presentaban glucemias no controladas a pesar de tratamiento farmacológico, incluyendo la medicación a estudio, pudiendo generar un sesgo de superioridad en los resultados con linagliptina. El fármaco se ha evaluado en combinación con metformina, insulina, glimepirida, pioglitazona y junto a la asociación metformina + sulfonilurea, y es importante, tener en cuenta que no está autorizada en España para el tratamiento de primera línea en monoterapia (siempre se debe valorar de inicio el tratamiento con metformina), así como tampoco en terapia dual con sulfonilurea o pioglitazona. **El único estudio comparativo del que disponemos se realizó frente a glimepirida y en asociación con metformina**, y aunque cumplía el criterio de no inferioridad establecido, **la asociación de linagliptina + metformina fue estadísticamente inferior al grupo comparador** (15). Sería interesante disponer de un estudio que evaluara la asociación de linagliptina + metformina frente a metformina + sulfonilurea en pacientes naïve y en aquellos con mal control de la HbA1c a pesar de tratamiento previo.

Es necesario destacar, que los estudios realizados no han evaluado los efectos que pudiera tener el fármaco sobre las complicaciones de la DM2, ni en la calidad de vida de los pacientes tratados. No hay estudios en pacientes con insuficiencia hepática, ni en pacientes cardiológicos (posibles situaciones en la práctica clínica diaria y que han sido criterio de exclusión en la población a estudio). Por su mecanismo

de acción, sería conveniente evaluar su influencia sobre el sistema inmunitario, si incrementa el riesgo de infecciones, así como la aparición de dermatitis o pancreatitis.

### **3.3. Fuentes secundarias: Guías Clínicas**

#### **Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) (22):**

En el algoritmo de recomendación en el tratamiento de la DM2, sitúan al tratamiento con gliptinas como terapia de 2º o 3ª línea en combinación con metformina junto a dieta, ejercicio y modificación de los estilos de vida. La terapia con insulina sola o en combinación puede ser necesaria para mantener los niveles de glucemia. El tratamiento hipoglucemiante debe ir dirigido, en función de las condiciones clínicas, a minimizar los efectos adversos y reducir el riesgo cardiovascular.

#### **Sociedad Española de Diabetes (SED) (7):**

Recomienda la utilización de un IDPP-4 en monoterapia, como alternativa a metformina y tras el 1º escalón terapéutico, las sulfonilureas. En aquellos pacientes con un control glucémico insuficiente, asociar a metformina, sulfonilureas o metiglinidas. La combinación con un IDPP-4 podría ser la opción preferente en aquellos pacientes en los que la hipoglucemia sea inasumible. Las principales limitaciones para su uso se basan en la ausencia de estudios que demuestren su eficacia y seguridad a largo plazo, así como su elevado precio.

#### **Guía del NICE (23):**

Recomienda tratar con una gliptina en:

- En 2ª línea cuando HbA1c  $\geq$  6,5% HbA1c:
  - Tras metformina en 1ª línea: si no tolera o están contraindicadas las sulfonilureas, o el paciente tiene riesgo marcado de hipoglucemias (por ejemplo, personas con trabajos con maquinaria pesada).
  - Tras sulfonilureas en 1ª línea: sino se tolera o está contraindicada la metformina.
- En 3ª línea cuando HbA1c  $\geq$  7,5% HbA1c:
  - Tras metformina en 1ª línea y una sulfonilurea en 2ª línea si el paciente no tolera o es inapropiada la administración de insulina.
- Recomendamos mantener el tratamiento, si la persona ha tenido una respuesta metabólica beneficiosa a los 6 meses (disminución de HbA1c de al menos un 0,5%).
- El tratamiento con una gliptina es preferible a una tiazolidindiona, si el aumento de peso produce exacerbaciones de la patología, o si no la tolera, está contraindicada o produce una pobre respuesta.

#### **Guía terapéutica en Atención Primaria basada en la selección razonada de medicamentos (SMS) (24):**

El uso de Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, saxagliptina) ha sido recomendado como tratamiento asociado a metformina, sulfonilureas o glitazonas cuando la monoterapia con estos fármacos haya sido insuficiente. No aportan ventajas frente a otros

medicamentos disponibles. Disminuye 0,5-0,9% la HbA1c. No está establecida su seguridad a largo plazo y se desconoce su eficacia sobre la morbi-mortalidad cardiovascular. Su precio es elevado.

## 4. SEGURIDAD

### 4.1 Reacciones Adversas

En el análisis conjunto de los ensayos pivotaes controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos fue comparable en ambos grupos de tratamiento (63,1% frente a 60,3%). El número de abandonos debido a los efectos adversos fue mayor en el grupo de los pacientes que recibieron placebo (4,4% vs 3,3%). Una de las reacciones más frecuentes observada fue la hipoglucemia, aunque la incidencia global fue pequeña (un 6,2% de los pacientes experimentaron “hipoglucemia” como reacción adversa de la linagliptina, siendo el 5,1% leves, el 1,0% moderadas y el 0,1% se clasificaron como graves) (4). Sin embargo, cuando analizamos los estudios incluidos en la ficha técnica por separado, los mayores porcentajes de episodios de hipoglucemias, se obtuvieron cuando se asociaba linagliptina a metformina y sulfonilurea (22,7% vs 14,8%) (13), por lo que se recomienda precaución, así como una posible reducción de dosis del secretagogo cuando se utilice esta combinación. Las hipoglucemias también fueron elevadas, cuando se asoció a insulina con o sin metformina y pioglitazona, aunque comparables al grupo control (30,27% vs 31,27%) (14). Otras reacciones adversas fueron: nasofaringitis, tos, artralgias, dolor de espalda, dolor de cabeza, y trastornos gastrointestinales (estreñimiento, diarrea). Como reacciones graves y raras, se registraron reacciones de hipersensibilidad (urticaria, angioedema e hiperreactividad bronquial), mialgias y pancreatitis (5 acontecimientos en 4.302 pacientes que recibieron linagliptina frente a 1 acontecimiento en 2.364 pacientes que recibieron placebo) (4). En la siguiente tabla se muestran los porcentajes de los efectos adversos observados y más frecuentes en los diferentes estudios (9-11 y 13-15).

Reacciones Adversas	Monoterapia	Terapia doble	Terapia triple		Estudio Comparativo
	Linagliptina Linagliptina vs placebo/glimepirida	Linagliptina + Metformina ≥ 1500 mg/día	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea	Terapia con insulina +/- metformina y/o pioglitazona	Linagliptina vs Glimepirida (+metformina)
ITRS	2,7% vs 3% 4% vs 9,2%	2,9% vs 2,3%	5,8% vs 9,5%	-	8% vs 8%
Nasofaringitis	3,9% vs 4,2% 9,9% vs 7,9%	5,2% vs 5,1%	5,2% vs 4,6%	11,25% vs 9,84%	16% vs 16%
ITU	-	3,1% vs 4%	3,3% vs 5,3%	4,75% vs 6,83%	6% vs 7%
Hipoglucemia	0,3% vs 0,6% 3,3% vs 5,3%	0,6% vs 2,8%	22,7% vs 14,8%	30,27% vs 31,27%	7% vs 36%
Artralgia	- 4% vs 5,3%	2,1% vs 1,7%	2,7% vs 1,5%	-	8% vs 6%
Dolor de espalda	2,7% vs 1,8% -	2,3% vs 2,8%	1,6% vs 3%	5,39% vs 4,76%	9% vs 8%
Hipertensión	3,6% vs 1,2% -	3,3% vs 3,4%	2,4% vs 1,9%	4,75% vs 5,56%	6% vs 8%
Dolor de cabeza	2,7% vs 1,2% 5,3% vs 7,9%	2,9% vs 4%	4,2% vs 4,9%	5,55% vs 4,29%	6% vs 5%
Trastornos GI	- 14,6% vs 14,5%	3,6% vs 4,5%	13% vs 18,3%	5,23% vs 4,76% (diarrea)	28% vs 28%

ITU=Infección tracto urinario; ITRS= Infección tracto respiratorio superior; GI= gastrointestinal

En un estudio de extensión abierto de 78 semanas de duración (25), se evaluó la seguridad y tolerabilidad de linagliptina en pacientes procedentes de cuatro ensayos clínicos de fase III (en monoterapia o combinada con metformina, con metformina+sulfonilurea y con pioglitazona durante 24 semanas). Aquellos incluidos en el grupo de linagliptina (n=1.532) continuaron tomando el mismo tratamiento y los del grupo placebo (n=589) pasaron a tomar linagliptina 5mg. 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 los estudios realizados en **poblaciones especiales**, (pacientes con DM2 y filtración glomerular <30 mL/min), la hipoglucemia también fue el efecto adverso más común (16). Durante las primeras 12 semanas (medicación de base no ajustable) se obtuvieron porcentajes de 48,5% frente a 26,2% del grupo placebo. Tras 40 semanas (medicación de base ajustable), los porcentajes fueron 50% vs 44,6% respectivamente. Los efectos adversos más comunes en el grupo de linagliptina tras 1 año de tratamiento fueron hipoglucemia (63,2% vs 49,2%), hiperkaliemia (30,9% vs 24,6%), insuficiencia renal severa (16,2% vs 6,2%), diarrea (14,7% vs 9,2%) y estreñimiento (11,8 vs 6,2%). También fue frecuente la nasofaringitis (8,8% vs 4,6%). Resultados similares se encontraron cuando linagliptina se administraba a pacientes de edad  $\geq 70$  años ( $74,9 \pm 4,3$ ), frente a placebo (17): hipoglucemia (22,84% vs 16,46%), nasofaringitis (10,49% vs 8,86%), hiperglucemia (5,56% vs 10,13%) y diarrea (5,56% vs 2,53%).

El **riesgo cardiovascular** del tratamiento con linagliptina se ha evaluado en un metaanálisis publicado, de 8 estudios clínicos de fase III con una duración de 18 semanas a 12 meses de duración, que incluyeron 5.239 pacientes con DM2 (26). El criterio principal de valoración fue 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, y resultó significativamente menor en linagliptina frente a los comparadores activos combinados (voglibosa y glimepirida) y al placebo (HR =0,34; IC 95% 0,17-0,70). En total, hubo 11 episodios primarios en linagliptina y 23 en los comparadores (siendo el estudio comparativo con glimepirida el que aporta el mayor número de eventos). Hasta ahora no hay evidencia de un incremento del riesgo CV, pero el número de acontecimientos en los ensayos clínicos fue bajo, lo que imposibilita conclusiones en firme. Actualmente se está desarrollando el ensayo CAROLINA (NCT01243424), diseñado específicamente para evaluar el efecto cardiovascular de linagliptina frente a una sulfonilurea (glimepirida).

#### **4.2 Contraindicaciones y precauciones** (4)

Linagliptina está contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Se recomienda precaución, cuando linagliptina se utilice en combinación con una sulfonilurea (más tratamiento de base con metformina) o insulina, así como valorar una reducción de dosis de estos

fármacos, por riesgo de hipoglucemias. Si hay sospechas de pancreatitis, se debe interrumpirse el tratamiento.

#### 4.3 Interacciones (4)

La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 y sustrato de la glicoproteína-P (por lo que puede inhibir el transporte de digoxina de forma leve). El riesgo de interacciones potenciales con otros medicamentos es bajo. En diferentes estudios, linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales (levonorgestrel o etinilestradiol), proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas in vivo con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos. Administrado de forma concomitante con ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, aumentó el AUC y la C<sub>máx</sub> de la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, aunque sin relevancia clínica. Con rifampicina, sin embargo, se produjo un descenso en el AUC y la C<sub>máx</sub> de la linagliptina en estado estacionario del 39,6% y 43,8 %, pudiendo ocasionar una pérdida de eficacia. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital o fenitoína.

#### 4.4. Farmacovigilancia

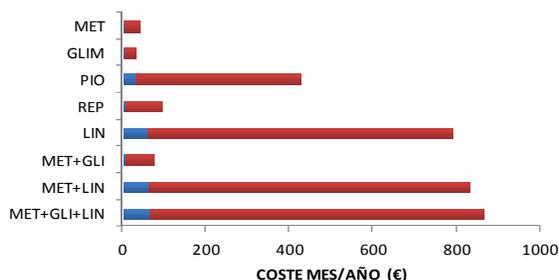
En la experiencia post-comercialización, se han notificado espontáneamente reacciones adversas de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la resolución de la pancreatitis tras la interrupción de linagliptina (4). Este efecto también se ha descrito con otros IDPP-4 (8,27).

### 5. ANÁLISIS ECONÓMICO

Comparación de los costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s (€)							
Fármaco (dosis-presentación disponible)	Metformina (850 y 1000 mg)	Pioglitazona (15 y 30 mg)	Glimepirida (2 y 4 mg)	Repaglinida (0.5, 1 y 2 mg)	Migliitol (50 y 100 mg)	Exenatide (5 y 10 mcg/dosis)	Linagliptina (5 mg)
DDD (28)	2000	30 mg	2mg	4 mg	300 mg	15 mcg	5 mg
Coste tratamiento/día	0,108	1,075	0,085	0,24	0,642	4,09	1,998
Coste tratamiento/mes	3,24	32,25	2,55	7,2	19,26	122,70	59,95
Coste tratamiento /año	39,42	392,375	31,025	87,6	234,33	1492,85	729,39
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-	+352,96	-8,395	+48,18	+194,91	+1453,43	+689,97

Precio establecido con el PVP+ IVA de la presentación más económica (29). No se han tenido en cuenta los medicamentos con principios activos combinados.

#### COSTE DDD MENSUAL/ANUAL



MET=metformina; GLIM=glimepirida; PIO=pioglitazona; REP=repaglinida; LIN=linagliptina

Coste Comparativo entre los INHIBIDORES DE DPP4 (€)				
	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
DDD	100 mg	100 mg	5 mg	5 mg
Coste/día	1,998	1,998	1,998	1,998
Coste/mes	59,95	59,95	59,95	59,95
Coste anual	729,39	729,39	729,39	729,39

No disponemos de estudios económicos. Linagliptina es un fármaco poco coste/efectivo comparado con otras alternativas disponibles. Su coste es muy superior a la terapia de referencia (metformina), así como a glimepirida, repaglinida o pioglitazona e igual al resto de las gliptinas comercializadas. El tratamiento combinado de linagliptina con metformina resultaría 768,81€ frente a 70,445€ de la combinación de metformina con glimepirida.

## 6. CONCLUSIONES

- Linagliptina es el último fármaco comercializado del grupo de los inhibidores de la enzima DPP-4 y del que existen tres fármacos más sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina (alogliptina sólo autorizada en Japón).
- Está indicado en monoterapia tras intolerancia o contraindicación de metformina por insuficiencia renal; en terapia dual con metformina y/o insulina; y en triple terapia con metformina y sulfonilurea. No está indicado en terapia de inicio ni en combinación dual con sulfonilureas o pioglitazona.
- Se administra una vez al día con o sin comidas. Cuando se administra en asociación con metformina y sulfonilurea, puede ser necesario una disminución de la dosis de la sulfonilurea. Su uso no ha sido evaluado en pacientes pediátricos, embarazadas, insuficiencia hepática (sólo estudios farmacocinéticos) y pacientes con patologías cardíacas.
- En comparación con el resto de IDPP-4, linagliptina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada o grave, aunque no se evaluado en enfermedad renal terminal o diálisis. La experiencia en estos pacientes es limitada y el beneficio se reduce cuando se utiliza en terapia de combinación (p .ej: metformina).
- En los estudios clínicos comparativos frente a placebo, se obtienen disminuciones en la HbAc1 de aproximadamente 0,6%, dato inferior que el observado con metformina, sulfonilureas o pioglitazona y similar al resto de las gliptinas. Linagliptina se ha estudiado en asociación con otros ADO orales y comparado con placebo: metformina, sulfonilureas, pioglitazona y metformina + sulfonilurea; así como, en combinación con insulina. Sólo se dispone de un ensayo comparativo con glimepirida y asociado a metformina, donde linagliptina + metformina resultó inferior a glimepirida + metformina, aunque cumplía el criterio de no-inferioridad establecido.

- Linagliptina fue en general bien tolerada, aunque sólo disponemos de datos de seguridad a corto plazo (estudios realizados desde 12 semanas hasta 24 meses de duración). Frente a placebo, no se registró un aumento de los episodios de hipoglucemia (excepto en triple terapia) y el peso se mantuvo constante (salvo en el estudio con pioglitazona). Desconocemos el efecto que pudiera tener en variables de relevancia clínica, como son los órganos diana de la DM2 a largo plazo, los efectos relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas...etc.) o la morbi-mortalidad. Tras su comercialización, se han notificados casos de pancreatitis agudas, por lo que los pacientes deben ser informados e interrumpir el tratamiento si aparecen los síntomas característicos.
- El coste es muy superior a metformina, sulfonilureas o pioglitazona y similar al resto de las gliptinas. De hecho, sobrepasa en más de 15 veces el precio de la terapia de referencia (coste anual/paciente: 729,39€ vs 39,42 € con metformina).
- Tras la revisión de los datos disponibles, no hay evidencias de que linagliptina sea más eficaz que las terapias actuales y carecemos de ensayos clínicos comparativos en monoterapia, así como en asociación con ADO. El perfil de seguridad a largo plazo no está establecido y se necesitan estudios que evalúen su efecto sobre las complicaciones crónicas de la diabetes, así como riesgo de infecciones o pancreatitis. En conclusión, linagliptina podría ser una alternativa en pacientes con DM2 e insuficiencia renal, con riesgo marcado de hipoglucemias e intolerantes a las terapias actuales (metformina, sulfonilureas y/o insulina).

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos. Cualquier interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a los Servicios de Farmacia de su Gerencia de Área o al servicio de Gestión Farmacéutica del SMS.

La evaluación y clasificación del medicamento estudiado se ha realizado con la información disponible hasta el momento de la edición de este documento.

**Comité editorial:** Amelia de la Rubia Nieto, Francisco Manuel Sánchez Rodríguez, Eduardo Salas Martín, Isabel Susana Robles García, Montserrat Llopis Fernández, Consuelo García Motos, Juan Miguel Bernal Montañés, Juan Carlos Ruiz Ramírez, Inmaculada Sánchez Martínez, Rafael Herrero Delicado, Ana Aranda García.

Si desea recibir la Hoja de evaluación de Medicamentos en formato electrónico comuníquelo a la dirección de email [gesfarma-sms@carm.es](mailto:gesfarma-sms@carm.es), indicando su dirección electrónica, profesión y ámbito de trabajo. Puede descargarlo también en <http://www.murciasalud.es>

---

Versión extendida de la Hoja de Evaluación de Medicamentos editada por el Servicio Murciano de Salud.

ISSN: 1887-228X

Depósito Legal: D.L. 1818-2006

Diseño y Maquetación: Comité editorial

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55: 88-93.
2. Esteve E y Ricart W. Morbimortalidad por cardiopatía isquémica en el paciente diabético. *Endocrinol Nutr*. 2006; 53(6):405-17.
3. Zanchi A, Lehmann R, Philippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease-recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. *Swiss Med Wkly*. 2012 Sep 13; 142:w13629.
4. Ficha técnica de Trajenta® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es> (consultada: 31/01/13).
5. Label information: Tradjenta®. FDA (Food and drug Administration). Disponible en: <http://www.fda.gov> (consultada: 31/01/13).
6. Hoja de Evaluación Saxagliptina SMS. Marzo 2011. Volumen XII; nº1. Disponible en: <http://www.murciasalud.es>.
7. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (SED). *Av. Diabetol*. 2010; 26(5):331-338.
8. Ficha técnica de Onglyza®, Galvus®, Januvia®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [www.aqemed.es](http://www.aqemed.es) (consultada: 3/10/12).
9. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Mar; 13 (3):258-67.
10. Barnett AH, Patel S, Harper R, Toorawa R, Thiemann S, von Eynatten M, Woerle HJ. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Dec 14(12):1145-1154.
11. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Jan; 13(1):65-74.
12. 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 Jun; 14(6): 565-74.
13. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med*. 2011 Nov; 28(11):1352-61.
14. Ensayo clínico: NCT00954447. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group efficacy and safety study of Linagliptin (5 mg), administered orally once daily for at least 52 weeks in type 2 diabetic patients in combination with basal insulin therapy. No publicado. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>. Consultado en febrero 2013.
15. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 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 Aug 4; 380 (9840):475-83.
16. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, Woerle HJ. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. 2013. *Diabetes Care* 36:237-244.
17. Ensayo clínico: NCT00641043: Efficacy and Safety Study of Linagliptin (5 mg) Administered Orally Once Daily Over 24 Weeks in Type 2 Diabetic Patients (Age  $\geq$  70 Years) With Insufficient Glycaemic Control (HbA1c  $\geq$  7.0) Despite Metformin and/or Sulphonylurea and/or Insulin Therapy. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov> Consultado en febrero 2013.
18. 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 Jul; 13 (7):653-61.
19. Lewin AJ, Arvay L, Liu D, Patel S, von Eynatten M, Woerle HJ. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2012 Sep; 34(9):1909-1919.
20. Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ*. 2011 Dec 28; 343.
21. Informe de evaluación de Linagliptina. Centro de Información Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. 1-2013. Disponible en [http://www.cadime.es/docs/informes/CADIME\\_INT2013\\_Linagliptina.pdf](http://www.cadime.es/docs/informes/CADIME_INT2013_Linagliptina.pdf).
22. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R and Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* (19-4-2012). : <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2012/04/19/dc12-0413.full.pdf>.
23. NICE clinical guideline 87 Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. Mayo 2009.
24. Guía Terapéutica en Atención Primaria (Sistema Murciano Sistema Murciano de Salud). Disponible en: [http://www.guiaterapeutica.net/4edicion/r\\_problemas.php](http://www.guiaterapeutica.net/4edicion/r_problemas.php) (consultada el 14-2-2013).
25. Gomis R, Owens DR, Taskinen MR, Del Prato S, Patel S, Pivovarov A, Schlosser A, Woerle HJ. Long-term safety and efficacy of linagliptin 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 Aug; 66(8):731-740.
26. 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. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Jan 10; 11:3.
27. Pacheco Paramo JF, Iavecchia ML, Asensio C, García Doladé N, Cereza G. Reacciones Adversas por nuevos hipoglucemiantes: Revisión de notificaciones espontáneas (Póster). Servicio de Farmacología Clínica. Comunicación XI Jornadas de Farmacovigilancia Bilbao 2011.
28. ATC/DDD Index 2013. Disponible en: [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/) Consultado en febrero 2013.
29. BOT - Base de datos del medicamento. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com>. Consultado en febrero 2013.