



Linagliptina

Linagliptin

Centro Andaluz de Documentación
e Información de Medicamentos
(CADIME)

**Informes de Evaluación de
Medicamentos**

Linagliptina

INFORME (1)

2013

LINAGLIPTINA

Informes de Evaluación de Medicamentos.

Los informes de evaluación de medicamentos, editados por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía.

La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.

www.cadime.es

Cuesta del Observatorio, 4. Campus Universitario de Cartuja s/n

18080 Granada

España – Spain

CADIME:

Victoria Jiménez Espínola. *Farmacéutica. CADIME.* M^a del Mar Láinez Sánchez. *Médico. CADIME.* Estrella Martínez Sáez. *Farmacéutica. CADIME.* Begoña Martínez Vázquez. *Traductora. CADIME.* Antonio Matas Hoces. *Farmacéutico. CADIME.* M^a Teresa Nieto Rodríguez. *Farmacéutica. CADIME.* María Mingorance Ballesteros. *Documentalista. CADIME.* Carmen Suárez Alemán. *Farmacéutica. Coordinadora científica de CADIME. AETSA*

Revisores externos:

Carmen Vela Márquez. *Farmacéutica. Distrito de Atención Primaria, Málaga.*
Mercedes Lasterra Sánchez. *Médico. Distrito de Atención Primaria Jerez-Costa noroeste.*

Fecha de finalización del informe: diciembre 2012

Conflicto de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses.

El equipo de CADIME y los revisores externos han declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| CONFLICTO DE INTERESES | 2 |
| ÍNDICE..... | 3 |
| LISTADO DE ABREVIATURAS | 4 |
| RESUMEN..... | 5 |
| SUMMARY | 6 |
| INTRODUCCIÓN..... | 7 |
| OBJETIVOS | 12 |
| METODOLOGÍA..... | 13 |
| RESULTADOS | 14 |
| DISCUSIÓN..... | 22 |
| ANÁLISIS COMPARATIVO | 23 |
| LUGAR EN TERAPÉUTICA | 24 |
| ANEXOS..... | 25 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 44 |

Listado de abreviaturas

| | |
|-------------------|---|
| CmENM | Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos |
| DPP-4 | Dipeptidil peptidasa 4 |
| DM2 | Diabetes mellitus tipo 2 |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| EMA | European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento) |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GIP | Péptido insulínico dependiente de la glucosa |
| GLP-1 | Péptido 1 similar al glucagón |
| HbA _{1c} | Hemoglobina glicosilada |
| IC | Intervalo de confianza |
| IDIS | Iowa Drug Information Service |
| PNT | Procedimiento normalizado de trabajo |
| RR | Riesgo relativo |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network. |

Resumen

- Linagliptina es la cuarta gliptina disponible en el mercado. Su uso ha sido autorizado para el tratamiento de la DM2 en monoterapia cuando la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada por insuficiencia renal; en doble terapia con metformina; en triple terapia con metformina y sulfonilureas; y en asociación a insulina con o sin metformina. No está autorizada en doble terapia con sulfonilureas, ni con pioglitazona, ni como terapia combinada de inicio.
- Las guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la DM 2 recomiendan, cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, utilizar como primera opción metformina en monoterapia y en caso de intolerancia o contraindicación las sulfonilureas constituyen la alternativa de elección. Cuando la monoterapia, con una dosis óptima y una adecuada adherencia al tratamiento, es insuficiente se recomienda la terapia combinada asociando metformina con una sulfonilurea. Las gliptinas pueden considerarse en terapia doble, como alternativa a metformina o a sulfonilureas cuando estas están contraindicadas o no se toleran; o en terapia triple junto a ellas.
- La eficacia de linagliptina se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorios, cuya variable principal fue la reducción de la HbA1c. No se dispone de estudios que hayan evaluado sus efectos sobre morbilidad y mortalidad.
- Frente placebo, en monoterapia o en terapia combinada (doble y triple terapia), ha mostrado una reducción de HbA1c de magnitud limitada (0,6%), inferior a la observada con metformina, sulfonilureas y pioglitazona y similar a la de otras gliptinas.
- En el único estudio comparativo, la combinación linagliptina + metformina resultó estadísticamente inferior a glimepirida + metformina, aunque cumpliera el criterio de no inferioridad preestablecido.
- No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. Es necesario establecer su perfil de 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.
- Las evidencias muestran para linagliptina una eficacia inferior a metformina y sulfonilureas y no existen evidencias de que ofrezca ventajas significativas respecto a otras gliptinas, por lo que linagliptina **no supone un avance en la terapéutica** de la diabetes mellitus tipo 2.

Summary

- Linagliptin is the fourth gliptin available in the market. Its use has been approved for the treatment of type 2 diabetes mellitus as monotherapy when metformin is inappropriate due to intolerance or is contraindicated due to renal impairment, as a dual therapy in combination with metformin, as a triple therapy in combination with metformin and a sulphonylurea, and in association with insulin with or without metformin. It has not been approved as a dual therapy in combination with sulphonylureas, with pioglitazone, nor as an initial combination therapy.

- In those cases when non-pharmacological measures do not provide adequate glycaemic control, clinical practice guidelines recommend the use of metformin monotherapy as first choice, and the use of a sulphonylurea as the alternative choice in patients with intolerance or contraindications to metformin. When monotherapy, with an optimal dose and proper adherence to treatment, is not sufficient, the combination therapy of metformin and a sulphonylurea is recommended. Gliptins may be considered as a dual combination therapy, as an alternative in cases of contraindication or intolerance to metformin or to sulphonylureas, or else as a triple combination with them.

- Efficacy of linagliptin has been assessed in randomised controlled clinical trials using the reduction in HbA1c (glycated hemoglobin) as the primary outcome variable. There are no studies available assessing its impact on morbidity and mortality. Compared to placebo, in both monotherapy and combination therapy (dual and triple), linagliptin has shown a reduction in HbA1c of limited magnitude (0.6%), lower than that observed with metformin, sulphonylureas and pioglitazone and similar to that of other gliptins. The only comparative study available showed that the combination of linagliptin + metformin was statistically inferior to glimepiride + metformin, despite meeting the pre-defined non-inferiority criterion.

- It does not require dose adjustment in renal impairment. Its long-term safety profile needs to be established with regards to the effects from the inhibition of the DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4) enzyme, related to the immune system (infections, hypersensitivity reactions, skin disorders, etc.), the chance of developing pancreatitis, as well as its cardiovascular safety.

- Evidence shows lower efficacy for linagliptin than for metformin and sulphonylureas and there is no evidence offering significant advantages over other gliptins. Therefore, linagliptin means no innovation in the therapeutics of type 2 diabetes mellitus.

Introducción

Calificación*



No supone un avance terapéutico

Descripción del medicamento

Nombre genérico: Linagliptina (DCI)

Tipo de Novedad: Nuevo principio activo

Grupo terapéutico. Denominación: Hipoglucemiantes: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Código ATC: A10BH

Nombre comercial: Trajenta®

Laboratorio: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Vía de administración: Oral

Fecha autorización EMA: 24/08/2011

Fecha de autorización en España y procedimiento de registro: 14/09/2011, procedimiento centralizado.

Condiciones de dispensación: Receta médica.

Fecha de comercialización: febrero, 2012

*

| | |
|--|--|
| | No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica. |
| | No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado. |
| | Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes. |
| | Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento. |
| | Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica. |

Presentaciones y precios:

| Forma farmacéutica y dosis | Unidades / envases | PVP |
|--|---------------------------|------------|
| Comprimidos (5mg) recubiertos con película | 30 comprimidos / envase | 59,95 € |

Características del medicamento**Indicaciones clínicas aprobadas**

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 la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal (1-3).
- como **tratamiento en combinación**
 - con metformina: cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado (1-3).
 - 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 (1-3).
 - con insulina con o sin metformina: cuando estos tratamientos solos, con dieta y ejercicio no proporcionen un control glucémico adecuado (3).

Posología, forma de administración

La dosis es de 5mg 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 unas dosis más baja 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, ésta debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No tomar dos dosis el mismo día (1).

Condiciones especiales de uso

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: 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.

Mecanismo de acción

Inhibe a la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 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, lo que estimula la secreción de insulina y reduce la de glucagón, de forma glucosa dependiente (1).

Farmacocinética

La 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 semivida 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 5mg de linagliptina, es de 11,4 horas. Aproximadamente el 90% de la dosis se excreta inalterada en las heces y el 5% en orina (1,2).

Diabetes mellitus tipo 2

La DM2 es un problema de salud de gran impacto sanitario y social. La padece más del 8% de la población general y es una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal terminal, amputación de miembros inferiores y enfermedad vascular, potenciada además por su frecuente asociación con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como la obesidad, la hipertensión arterial y la dislipemia (4).

El control glucémico, uno de los aspectos del abordaje multifactorial de la DM2, ha mostrado su eficacia en la reducción de las complicaciones microvasculares, si bien queda por demostrar que un control glucémico intensivo, antes de que aparezcan las complicaciones crónicas, pueda reducir los episodios cardiovasculares y la mortalidad (5,6).

Tratamiento

Las guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la DM2 recomiendan, cuando las medidas no farmacológicas -intervención dietética, control del peso, incremento de la actividad física y deshabituación tabáquica- son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, utilizar como primera opción metformina en monoterapia. En caso de intolerancia o contraindicación, o en personas sin sobrepeso, las sulfonilureas (gliclazida, glimepirida o glipizida) constituyen la alternativa de elección (4,6-9).

Cuando la modificación de estilos de vida y el tratamiento en monoterapia, con una dosis óptima y una adecuada adherencia al tratamiento, son insuficientes para alcanzar los objetivos terapéuticos, se recomienda, la terapia combinada asociando metformina con una sulfonilurea (4,7,8,10).

Los inhibidores de la DPP-4, también denominados gliptinas (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina disponibles hasta ahora) pueden considerarse en terapia doble como alternativa a metformina o a sulfonilureas, cuando estas están contraindicadas o no se toleran (4,7,8), o el riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso es importante (10) y en terapia triple junto a metformina y sulfonilurea, cuando la insulina no es aceptada o apropiada (8,10). En cualquier caso, a los seis meses, se debe valorar la continuidad del tratamiento y suspender la gliptina si la reducción de la HbA1c es < 0,5% (8).

Características comparadas con otros medicamentos similares y/o con la misma indicación

| Nombre | Presentación | Posología | Coste tto./día € | Características diferenciales |
|---------------------|-----------------------------------|------------------|------------------|---|
| Linagliptina | Comp. 5 mg | 5 mg/24 h | 2 | Las gliptinas son posibles alternativas en terapia combinada, en casos de intolerancia o contraindicación a metformina y/o sulfonilureas (4). Linagliptina no precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (1). |
| Sitagliptina | Comp. 25, 50 y 100 mg | 25-100 mg/24 h | 2 | |
| Saxagliptina | Comp. 2,5 y 5 mg | 2,5-5 mg/24 h | 2 | |
| Vildagliptina | Comp. 50 mg | 50-100 mg/24 h | 2,07 | |
| Metformina | Comp. 850 mg | 850 mg/8-12 h | 0,09 | De primera elección por su eficacia y seguridad a largo plazo establecida. Efecto neutro sobre el peso. Bajo riesgo de hipoglucemias (4,11). |
| Gliclazida | Comp. liberación modificada 30 mg | 30-120 mg/24h | 0,19 | Sulfonilureas de elección por razones de seguridad, eficacia y coste. Alternativas a metformina en caso de intolerancia o contraindicación y de elección en terapia combinada con metformina (4). |
| Glimepirida | Comp. 2 y 4 mg | 1-4 mg/24 h | 0,09 | |
| Glipizida | Comp. 5 mg | 5-20 mg/24 h | 0,07 | |
| Pioglitazona | Comp. 15 y 30 mg | 15-30 mg/24 h | 1,12 | Posible alternativa en terapia combinada, en casos de intolerancia o contraindicación a metformina y/o sulfonilureas, siempre que no exista insuficiencia cardiaca (4). |

Objetivos

Objetivos principales

- Evaluar la eficacia y seguridad del linagliptina, en las indicaciones autorizadas, frente al tratamiento de referencia de la DM2:
 - en monoterapia frente a sulfonilureas, pioglitazona y otras gliptinas ;
 - en terapia combinada con metformina frente a las combinaciones de otros ADO con metformina;
 - en terapia triple con sulfonilurea y metformina frente a la triple terapia que incluya pioglitazona u otras gliptinas, insulina o análogos de GLP-1.

Objetivos secundarios

- Asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de linagliptina en la terapéutica de la DM2, en función de los parámetros de eficacia, seguridad, pauta y coste, combinados según el algoritmo correspondiente.
- Identificar qué lugar ocupa el linagliptina en la terapia de la DM 2.

Metodología

La evaluación se ha realizado de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM) (13).

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos: PubMed, Embase, Cochrane e IDIS, sobre la utilización del medicamento en la indicación evaluada, a partir de una estrategia de búsqueda definida para cada una de ellas. Asimismo, se ha completado la búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

Se han utilizado filtros metodológicos que permiten suprimir aquéllas que no aportan valor científico y/o seleccionar los ensayos clínicos aleatorizados. Dichos filtros son suficientemente sensibles como para garantizar que ningún estudio relevante incluido en la base de datos quede fuera del conjunto de referencias a utilizar como base de evaluación.

En la selección de la bibliografía se priorizan los ensayos clínicos aleatorios (ECA) realizados con el medicamento frente al comparador de referencia en la indicación autorizada, que constituyen la fuente principal de los datos de eficacia y seguridad comparativa. También se incluyen otros estudios (ensayos clínicos no aleatorios, comparaciones indirectas, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios observacionales, informe de evaluación de la EMA, evaluaciones o revisiones, etc.) que pueden resultar de interés especial para evaluar la seguridad del medicamento y para considerar los aspectos metodológicos de los ECA seleccionado.

La selección de la bibliografía incluye la evaluación de la calidad de los estudios. La validez interna de los ensayos clínicos seleccionados se establece aplicando la escala de Jadad. Para la valoración global y la validez externa de dichos ensayos, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se utiliza un cuestionario de aplicabilidad.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

La aportación terapéutica se basa en los criterios de: eficacia, seguridad, pauta y coste, los cuales se combinan de acuerdo con un algoritmo, que permite asignar la calificación final al nuevo medicamento.

Resultados

Evidencia disponible

Descripción de los estudios

El informe de autorización de la *European Medicines Agency* (EMA) (2) incluye cuatro estudios pivotaes, aleatorizados, doble ciego, de 24 semanas de duración y controlados con placebo en pacientes con DM2, uno en monoterapia (12) y tres en terapia combinada: con metformina (14), con metformina más una sulfonilurea (9) y con pioglitazona (15) si bien esta combinación no ha sido autorizada.

En todos los estudios la variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) con respecto a los valores basales, variable intermedia que no permite evaluar la eficacia del tratamiento sobre las complicaciones en la DM2 a largo plazo.

En monoterapia

Un ECA pivotal de 24 semanas de duración evaluó la eficacia y seguridad de linagliptina en monoterapia a dosis de 5mg/día frente a placebo, en 503 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) (12).

Los informes de evaluación de la EMA (2) y de la *Food and Drug Administration* (FDA) (16) incluyen otro estudio aleatorizado doble ciego, no publicado. En la primera parte del ensayo se comparó durante 18 semanas linagliptina 5mg/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. En la segunda parte del estudio (34 semanas) se comparó linagliptina 5mg/día frente a glimepirida.

No existen ensayos publicados comparativos frente a otros antidiabéticos orales en monoterapia, a excepción de un estudio doble ciego en pacientes japoneses con DM2 (17), que el informe de autorización de la EMA(2) no considera relevante, ya que el comparador fue voglibosa, un inhibidor alfa-glucosidasa no comercializado en Europa.

En terapia combinada:

- Doble terapia

- ECA pivotal, doble ciego controlado con placebo, evalúa la eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico. Realizado en 701 pacientes con DM2 no controlados con dosis de ≥ 1.500 mg de metformina. Compara linagliptina 5mg + metformina ≥ 1500 mg/día (n=524) frente a placebo + metformina ≥ 1500 mg/día (n=177) durante 24 semanas (14).

- Otro ECA, no pivotal doble ciego, de 12 semanas de duración, evaluó la eficacia y seguridad de linagliptina a dosis de 1mg, 5mg y 10mg en combinación con metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico, frente a metformina + placebo.

Se aleatorizaron 333 pacientes en los 4 grupos de tratamiento: linagliptina (1mg, 5mg o 10mg una vez al día) + metformina o placebo + metformina, y un grupo de tratamiento abierto con glimepirida (1mg a 3mg una vez al día) + metformina, diseñado como control de la efectividad del estudio, y que no permite la comparación directa de glimepirida con linagliptina. (18).

- Un ECA doble ciego evaluó en términos de no inferioridad la eficacia y seguridad de linagliptina + metformina frente a glimepirida + metformina en 1.552 pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina, aleatorizados en dos grupos: linagliptina 5mg/día + metformina ≥ 1500 mg (n=777) y glimepirida (1 a 4)mg/día + metformina ≥ 1500 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 $\leq 0,35\%$ (19).

- Además, hay publicados otros dos estudios, en pautas combinadas (no autorizadas por la EMA). Un ECA que evaluó la eficacia y seguridad de la terapia inicial de combinación linagliptina + metformina en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico, frente a linagliptina o metformina en monoterapia y placebo (20); y otro con linagliptina + pioglitazona frente a placebo + pioglitazona (15).

- Triple terapia

El ECA pivotal evaluó la eficacia y seguridad de linagliptina en combinación con metformina + sulfonilurea en 1058 pacientes con DM2 no controlados adecuadamente con la combinación metformina + sulfonilurea a dosis máximas. Se comparó linagliptina 5mg + metformina + sulfonilurea (n=793) frente a placebo + metformina + sulfonilurea (n=265) durante 24 semanas (9).

- En combinación con insulina

Dos estudios no publicados, realizados en pacientes de ≥ 65 o 70 años, han evaluado la eficacia y seguridad de linagliptina 5mg adicionada al tratamiento con insulina sola o en combinación con metformina (2).

Calidad de los estudios

La evaluación de la validez interna de los ensayos clínicos y la significación de sus resultados se establece aplicando la escala de Jadad (Ver tabla de evidencia. Anexo I).

El estudio destinado a evaluar frente a placebo linagliptina en monoterapia, presenta una puntuación de 4 puntos en la escala Jadad (12).

Dos de los estudios que evalúan linagliptina en terapia doble, el estudio pivotal con diseño de no inferioridad que compara linagliptina + metformina frente a glimepirida + metformina (19) y el que evalúa linagliptina + pioglitazona (15), presentan calidad intrínseca buena al obtener la máxima puntuación (5 puntos) en la escala Jadad, mientras que los otros dos estudios que evalúan linagliptina + metformina frente a placebo (14,18) obtienen sólo tres puntos.

El único estudio que evalúa linagliptina en terapia triple, obtuvo también sólo tres puntos (9).

Eficacia: resultados

Tabla 1: Principales resultados de eficacia

| Tipo terapia | Referencia | Tratamiento | Comparador | Resultado: cambios en %HbA _{1c} respecto al comparador | IC 95% |
|---------------------|-------------------------|---------------------|-----------------|---|---------------|
| Monoterapia | Del Prato S et al. (12) | LIN 5mg | PBO | -0,69% | -0,85 a -0,53 |
| Doble Terapia | Taskinen MR et al. (14) | LIN 5mg + MET | MET + PBO | -0,64% | -0,78 a -0,50 |
| | Forst T et al. (18) | LIN 1mg+MET | MET + PBO | -0,40% (±0,14) | (*) |
| | | LIN 5mg+MET | MET + PBO | -0,73% (±0,14) | (*) |
| | | LIN 10mg+MET | MET + PBO | -0,67%(±0,14) | (*) |
| | | GMP + MET | MET + PBO | -0,93% | (*) |
| | Gallwitz B et al. (19) | LIN 5mg+MET | GMP+MET | 0,20% | 0,09 a 0,30 |
| Gomis R et al. (15) | LIN 5mg + PIO | PIO + PBO | -0,51% | -0,71 a -0,30 | |
| Triple Terapia | Owens DR et al. (9) | LIN 5mg + MET + SFU | PBO + MET + SFU | -0,62% | -0,73 a -0,50 |

* (p< 0,05)

Linagliptina en monoterapia

En el ECA que evalúa linagliptina en monoterapia frente a placebo (12), el grupo con linagliptina obtuvo una mejora significativa en los niveles de HbA_{1c} -0,69%, (IC95%: -0,85 a -0,53 p<0,0001), en comparación con placebo. 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%), (dato al límite de la relevancia clínica) (2).

En el ECA no publicado incluido en la evaluación de la EMA y la FDA como estudio de apoyo, también se observó mayor respuesta al tratamiento con linagliptina en los pacientes asiáticos. En la comparación de linagliptina frente a placebo, el cambio en %HbA_{1c} fue de -0,57% (IC95%: -0,89 a -0,26); siendo mayor en los pacientes asiáticos (-0,80%) que en los caucásicos (-0,45%). En la segunda parte del estudio, en la comparación de linagliptina frente a glimepirida, se observó una reducción del % HbA_{1c} respecto al valor basal de -0,82% para glimepirida y -0,44% para linagliptina. (2,16).

Linagliptina en terapia combinada:**- Doble terapia:****- Linagliptina + metformina**

En el ECA pivotal se observó una diferencia en la disminución de la HbA_{1c} del grupo de linagliptina + metformina, respecto al grupo placebo + metformina de -0,64% (IC95%: -0,78 a -0,50; p<0,0001). La respuesta observada en el grupo placebo fue diferente en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos, siendo mayor la reducción en %HbA_{1c} en el grupo linagliptina frente a placebo en los pacientes asiáticos (-0,73%) que en los caucásicos (-0,51%) (2,14).

En el ECA no pivotal, el cambio en %HbA_{1c} para la linagliptina de 1mg, 5mg y 10mg asociada a metformina frente a placebo + metformina, fue de -0,40% (p=0,006), -0,73% (p<0,001) y -0,67% (p<0,001) respectivamente y de -0,93% (p<0,0001) para el grupo de glimepirida + metformina (18).

En el ECA de no inferioridad, tras 104 semanas en el grupo de linagliptina hubo más abandonos por falta de eficacia en el grupo de linagliptina que con glimepirida (5,8% frente a 1,9%), por lo no estaban balanceados los dos grupos para dar por válido el análisis por protocolo. En el análisis por intención de tratar, la reducción del %HbA_{1c} fue de -0,16% para el grupo de linagliptina + metformina y -0,36% para el grupo de glimepirida + metformina, 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, aunque al no incluir el cero en el valor inferior del intervalo, linagliptina fue estadísticamente inferior a glimepirida. Además, aproximadamente el 50% de los pacientes del grupo de glimepirida no recibieron la dosis máxima de 4mg/día y el 24,7% de los pacientes del grupo de linagliptina requirieron medicación de rescate frente al 21,5% del grupo de glimepirida (19).

En el ECA que evaluó linagliptina asociada a metformina como terapia inicial del tratamiento de la DM2, se obtuvieron reducciones en el %HbA_{1c} de -0,5% (IC95%:-0,7 a -0,3) con la combinación linagliptina 2,5mg + metformina 1000mg (2 veces al día) frente a metformina 1000mg (2 veces al día) y de -1,1% (IC95%:-1,4 a -0,9) frente a linagliptina 5mg / día. Para la combinación linagliptina 2,5mg + metformina 500mg (2 veces al día) el cambio en los niveles de HbA_{1c} fue de -0,6% (IC95%:-0,8 a -0,4) frente a metformina 500mg (2 veces al día) y -0,8% (IC95%:-1,0 a -0,6) frente a linagliptina 5mg / día (20).

- Linagliptina + pioglitazona

El ECA que evaluó la asociación de linagliptina + pioglitazona frente a placebo + pioglitazona, obtuvo un cambio en %HbA_{1c} de -0,51% (IC95%: -0,71 a -0,30) en el grupo tratado con linagliptina con respecto al grupo placebo, 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 los europeos, supuso que la diferencia en el %HbA_{1c} entre el grupo linagliptina respecto a placebo fuera superior en los pacientes asiáticos (-0,91%) que en los europeos (-0,37%) (15). Considerando estos datos de eficacia sin relevancia clínica en población europea y el efecto aditivo de linagliptina combinada con pioglitazona en la ganancia de peso (diferencia de 1,1kg entre ambos grupos, IC95%: 0,2 a 2), la EMA no autorizó esta combinación (2).

- Triple terapia:

- Linagliptina+metformina+sulfonilurea

La diferencia en el cambio del %HbA_{1c} entre el grupo con linagliptina respecto al grupo con placebo fue de -0,62% (IC95%: -0,73 a -0,50; p<0,0001). En este estudio también se observó diferente respuesta en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos en el cambio de la HbA_{1c} del grupo placebo, así como en la reducción en el %HbA_{1c} en el grupo linagliptina respecto al grupo placebo (-0,69% en asiáticos frente a -0,47% en caucásicos) (9).

Seguridad

Reacciones adversas

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

La incidencia de efectos adversos relacionados con el fármaco fue mayor en el grupo de la 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 placebo. Ninguna de las hipoglucemias fue clasificada como grave (2).

La incidencia de hipoglucemia aumenta cuando se administra junto con una sulfonilurea.

En el ensayo de no inferioridad de linagliptina + metformina frente a glimepirida + metformina, la incidencia de hipoglucemia fue de 7% frente a 36% respectivamente (19). En el ensayo de triple terapia, la combinación linagliptina+metformina+sulfonilurea mostró un aumento del riesgo de hipoglucemia respecto a placebo+metformina+sulfonilurea (22,7% frente a 14,8%) (9).

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron: infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza y artralgia (2). La relación de reacciones adversas con su frecuencia se detalla en la tabla 2.

La linagliptina en monoterapia y en terapia combinada con metformina y con metformina + sulfonilurea no parece tener efecto sobre el peso (9,14). En combinación con pioglitazona produce un aumento de 2,3kg frente a 1,2kg el grupo placebo, (diferencia de 1,1kg entre ambos grupos IC95%: 0,2 a 2) (15). En el ensayo de no inferioridad los pacientes tratados con linagliptina + metformina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso en pacientes tratados con glimepirida + metformina (-1,4kg frente a 1,3kg respectivamente, siendo la diferencia de -2,7kg, IC95%: -3,2 a -2,2) (19).

Linagliptina no se asocia con ningún efecto clínicamente relevante de prolongación del intervalo QT (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 | | Reacciones adversas por régimen de tratamiento controlado con placebo | | | |
|--|---|--------------------------------------|---|---------------------------------------|--|-----------------------------|
| | Linagliptina 5mg n=2566 | Placebo n=1183 | Linagliptina en monoterapia | Linagliptina + Metformina | Linagliptina+ Metformina+ Sulfonilurea | Linagliptina + Pioglitazona |
| Infecciones e infestaciones | 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> | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | 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% |
| Trastornos musculoesqueléticos | 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% | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | 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> | |
| Trastornos vasculares | 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% | |
| Trastornos del sistema nervioso | 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% |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | | | |
| hipersensibilidad | | | <i>Frecuencia no conocida</i> | <i>Poco frecuente</i> | <i>Frecuencia no conocida</i> | |
| Trastornos gastrointestinales | | | | | | |
| 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> | |
| Aumento de peso | | | | | | 2,3% vs 0,8% |

Información tomada de: 2,9,12,14,15.

En el análisis conjunto de los estudios controlados con placebo la incidencia de las reacciones adversas de especial interés fue baja y comparable entre el grupo de 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) (2).

En un análisis conjunto de ocho ensayos controlados con placebo, los resultados observados son similares a los descritos anteriormente. La tasa de abandonos por efectos adversos fue similar en pacientes que recibieron linagliptina 5mg (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%) (21).

En un estudio de extensión abierto, de 78 semanas de duración, de los cuatros ensayos clínicos pivotaes se evaluó 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=1532) 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 (22).

En el estudio de no inferioridad 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) (19). 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 metanálisis de 8 ensayos clínicos en fase III (de 18 semanas a 12 meses de duración) con 5.239 pacientes con DM2, el tratamiento con linagliptina no se asoció a 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 comparadores activos (glimepirida y voglibosa) y placebo (hazard ratio HR= 0,34 IC95%:0,16 a 0,70). En total, hubo 11 episodios primarios en linagliptina y 23 en los controles (23). El ensayo de no inferioridad que comparaba linagliptina + metformina frente a glimepirida + metformina aporta el mayor número de eventos cardiovasculares al metanálisis, 24 del total de 34 (19). 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 fue bajo, los pacientes incluidos en los

ensayos presentaban un riesgo basal bajo y los estudios no estaban diseñados para evaluar el riesgo cardiovascular (2).

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

Por todo ello la EMA establece el plan de estudio de la seguridad postcomercialización, 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 (2).

En la experiencia postcomercialización con linagliptina (1), así como con sitagliptina (24) y con las demás gliptinas autorizadas hasta este momento, se han recogido notificaciones de pancreatitis aguda. 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 (1).

También se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson con sitagliptina y saxagliptina (1).

Interacciones

Linagliptina es un inhibidor del isoenzima CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitiva de débil a moderada, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. Es sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína -P de forma leve (1).

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 (1).

-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 (1).

Discusión

En todos los estudios la variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c},

La HbA_{1c} se utiliza como variable subrogada de los resultados de salud como las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Sin embargo las variables de resultados en salud generalmente muestran respuestas más pequeñas a intervenciones que los marcadores subrogados, por lo que muchas estrategias extensamente aceptadas para la DM2 pueden estar basadas en expectativas artificialmente sobreestimadas. Algunos estudios recientes han cuestionado la supuesta fiabilidad de que las variables subrogadas puedan predecir con exactitud el efecto de los tratamientos en las variables principales; hay estudios en los que se ha observado que una reducción importante de la HbA_{1c} no se acompaña de una reducción en los eventos cardiovasculares, y está el caso de la rosiglitazona retirada del mercado, que reduce la HbA_{1c} pero aumenta el riesgo cardiovascular (25).

La duración de los estudios disponibles no permite establecer la eficacia y seguridad de linagliptina a largo plazo (26,27).

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% (2,28) inferior a la observada en otros estudios con metformina, sulfonilureas y pioglitazona (1%) (29-30) y similar a sitagliptina (0,7%) (31,32), saxagliptina (0,6%) y vildagliptina (0,6%) (32). El porcentaje de pacientes incluidos en estos estudios que alcanzaron una reducción de al menos 0,5% en la HbA_{1c} con linagliptina fue del 47% al 58% (2).

En los estudios pivotaes (9,12,14,15) se ha observado diferente respuesta en el cambio de la HbA_{1c} del grupo placebo en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos, por lo que la diferencia en el %HbA_{1c} del grupo linagliptina respecto al grupo placebo fue superior en los pacientes asiáticos (-0,80%) que en los caucásicos/europeos (-0,50%/-0,57%), dato en el límite de la relevancia clínica para los pacientes europeos (2).

No se dispone de estudios de comparación directa con otros antidiabéticos orales. El estudio comparativo de linagliptina en monoterapia frente a voglibosa no se considera relevante por parte de la EMA al utilizar un comparador no disponible en Europa e incluir sólo pacientes japoneses (2). En el estudio comparativo de la combinación linagliptina + metformina, ésta se mostró estadísticamente inferior a la combinación de glimepirida + metformina aunque cumplió el criterio de no inferioridad establecido en el ensayo, la EMA consideró el criterio de no inferioridad demasiado amplio y por tanto su diseño no adecuado 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 4mg/día; el 24,7% de los pacientes del grupo de linagliptina requirieron medicación de rescate frente al 21,5% del grupo de glimepirida; y 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%). (2,19). Además en la segunda parte de un estudio no publicado incluido en el informe de la EMA, se comparó linagliptina 5mg/día frente a glimepirida siendo la reducción del % HbA_{1c} de 0,44% y 0,82% respectivamente.

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.

Eficacia: Las comparaciones indirectas muestran una eficacia INFERIOR a sulfonilureas y pioglitazona, y SIMILAR al resto de gliptinas.

No se dispone de comparaciones directas de linagliptina 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 %HbA1c respecto a placebo de 0,6% (2,28), inferior a la observada con metformina, sulfonilureas y pioglitazona (1%) (29,30) y similar a sitagliptina (0,7%) (31,32), saxagliptina (0,6%) y vildagliptina (0,6%) (32).

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 %HbA1c de escasa relevancia clínica en ambas combinaciones. En el estudio de no inferioridad de linagliptina + metformina frente a glimepirida + metformina los resultados muestran la no inferioridad entre los dos tratamientos, aunque linagliptina fue estadísticamente inferior al grupo de glimepirida.

Seguridad: SIMILAR a otras gliptinas.

El perfil de seguridad de linagliptina no está suficientemente establecido. No presenta efecto sobre el peso y la incidencia de hipoglucemias es similar a placebo.

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.

Pauta: IGUAL. Una vez al día.

Coste: SIMILAR al de otras gliptinas y al de pioglitazona y SUPERIOR al de metformina, sulfonilureas y pioglitazona.

Lugar en terapéutica

La linagliptina es la cuarta gliptina autorizada para el tratamiento de la DM2, utilizado en monoterapia cuando la 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, así como en asociación a insulina con o sin metformina.

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

Linagliptina en monoterapia sólo se ha evaluado frente a placebo. En todos los ensayos la variable principal, reducción de HbA1c que fue de magnitud limitada (0,6%), inferior a la observada con metformina, sulfonilureas y pioglitazona y similar a sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina.

Linagliptina en terapia combinada se ha evaluado frente a comparador activo en un único estudio de no inferioridad cuestionado por la EMA. La combinación linagliptina + metformina, aunque cumplía el criterio de no inferioridad preestablecido, fue estadísticamente inferior a la glimepirida + metformina.

Las evidencias disponibles frente a fármacos más experimentados son todavía limitadas. No se conocen sus efectos sobre la morbilidad y mortalidad requiriéndose estudios que evalúen los resultados en variables de relevancia clínica.

El perfil de seguridad a largo plazo de la linagliptina no está suficientemente establecido, siendo necesario evaluar los posibles 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.

La linagliptina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada o grave. Este posible beneficio frente a sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina no es tal cuando se utiliza en terapia combinada con metformina.

Establecer el papel de la linagliptina en el tratamiento de la DM2 resulta difícil. No se dispone de evidencias de que linagliptina ofrezca ventajas significativas respecto al resto de antidiabéticos orales en cuanto a su eficacia, y su seguridad a largo plazo es aún desconocida, por lo que no supone un avance terapéutico en la DM2.

Anexos

Anexo I

| INFORME DE LINAGLIPTINA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR) | | | | | | |
|--|--|---|---|--|---|---|
| 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>EC Pivotal</p> <p>Del Prato S et al. Diabetes Obes MEab 2011;13(3):258-267</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de LI 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 con ADOs en las 6 semanas previas a la aleatorización. Pacientes sin ADO (56,5%) (HbA_{1c}: 6,5-9%) Pacientes previamente tratadas con ADO (43,5%) (HbA_{1c}: 7-10%)</p> <p>2 grupos: -LI 5 mg/día (n=336) -P (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, analogos GLP-1, insulina, sibutramina, rimonabant o orlistat (en los 3 meses previos), tratamiento con corticoesteroides</p> | <p>Eficacia</p> <p>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</p> <p>Seguridad Aparición de EA</p> | <p>Cambio en %HbA_{1c} frente a placebo (semana 24) con una HbA_{1c} basal media de 8% -LI 5: -0,69% IC 95% (-0,85 a -0,53) (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <7% -LI 5: 25,2% (77/306) -P: 11,6% (17/147) OR=2,9 (p=0,0006)</p> <p>% Pacientes con una reducción en HbA_{1c} ≥0,5% -LI 5: 47,1% -P: 19,0% OR=4,2 (p<0,0001)</p> <p>Reducción en los niveles GPA, dif. entre grupos: LI 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: LI 5: -3,2mmol/l (p<0,0001) IC 95% (-4,6 a -1,9)</p> <p>% Pacientes con</p> | <p>-Debido a la diferente respuesta al placebo de los pacientes asiáticos (46,1%) respecto a la caucásicos (53,75), 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 clínica.</p> <p>En los diferentes subgrupos según HbA_{1c} basal, en la semana 24:</p> <p>-HbA_{1c} basal<7,5% LI 5: -0,57% IC 95% (-0,85 a -0,30)</p> <p>-HbA_{1c} basal (7,5% a <8%) LI 5: -0,55% IC 95% (-0,94 a -0,16)</p> <p>-HbA_{1c} basal (8% a <9%) LI 5: -0,71% IC 95% (-1,0 a -0,42)</p> <p>-HbA_{1c} basal ≥9% LI 5: -1,01% IC 95% (-1,42 a -0,60)</p> | <p>Total: 4</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. propiada: 1 -Enmascaram.: 0</p> |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|---|--|--|
| | | <p>sistémicos o cambios de dosis de hormona tiroidea (en las 6 semanas previas).</p> | <p>relacionados con el tratamiento, abandonos</p> | <p>terapia de rescate: LI 5: 10,2% P: 20,9%</p> <p>%EA graves: LI 5:4,2% P: 3,0%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: LI 5: 5,1% P: 3,6%</p> <p>EA más frecuente (≥2): -Dolor de cabeza: LI 5 2,7% frente a P 1,2% -Hipertensión: LI 5 3,6% frente a P 1,2% -Dolor de espalda: LI 5 2,7% frente a P 1,8%</p> <p>%Hipoglucemia LI 5: 0,3% (1 paciente) P: 0,6% (1 paciente)</p> <p>%Abandonos por EA LI 5: 1,2% (4 pacientes) P: 2,4% (4 pacientes)</p> | <p>-Terapia de rescate con ME:</p> <p>No se observaron diferencias significativas en el peso corporal en los dos grupos.</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>EC Pivotal</p> <p>Taskinen MR et al. Diabetes Obes MEab 2011;13(1):65-74</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de LI en combinación con ME 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 ME durante al menos 12 semanas previas a la aleatorización (≥1500mg/día o máxima dosis tolerada) y no más de otro ADO sin haberlo modificado en las 10 semanas previas.</p> <p>69% Pacientes estaban con ME en monoterapia, (HbA_{1c}: 7-10%). Se añadió placebo las 2 últimas semanas previas a la aleatorización. 31% Pacientes estaban con ME + 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: -LI 5 + ME: Linagliptina 5 mg/día + MEmina ≥ 1500mg/día (n=524) -P + ME: Placebo + MEmina ≥ 1500mg/día (n=177)</p> <p>Criterios de exclusión: Infarto de miocardio, accidente cerebro vascular o ataque isquémico transitorio (en los 6</p> | <p>Eficacia</p> <p>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,</p> | <p>Cambio en %HbA_{1c} frente a placebo (semana 24) con una HbA_{1c} basal media de 8,1% -LI 5 + ME: -0,64% IC 95% (-0,78 a -0,50) (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <7% -LI 5 + ME: 26% -P + ME: 9% OR=4,4 IC95%: 2,4 a 8,0 (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con una reducción en HbA_{1c} ≥0,5% -LI 5 + ME: 50% -P + ME: 22% OR=3,8 IC95%: 2,5 a 5,7 (p<0,0001)</p> <p>Reducción en los niveles GPA, dif. entre grupos: LI 5 + ME: -1,2 mmol/l (p<0,0001)</p> <p>Reducción en la glucosa postprandial, dif. entre grupos: LI 5 + ME: -3,7mmol/l (p<0,0001)</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>Total: 3</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. propiada:0 -Enmascaram.: 0</p> |

| | | | | | | |
|--|--|--|------------------|---|---|--|
| | | <p>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 corticoesteroides sistémicos o cambios de dosis de hormona tiroidea (en las 6 semanas previas). Antecedentes de acidosis MEabólica aguda o crónica, insuficiencia cardíaca congestiva aguda o inestable, intolerancia a la galactosa o deshidratación. No haber participado en otro ensayo clínico en los 2 meses previos.</p> | <p>abandonos</p> | <p>% Pacientes con terapia de rescate: LI 5 + ME: 8% P + ME: 19% OR= 0,28 p<0,0001</p> <p>%EA graves: LI 5 + ME:2,1% P + ME: 1,1%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: LI 5 + ME: 6,9% P + ME: 10,7%</p> <p>EA más frecuente (≥2): -Nasofaringitis: LI 5 + ME: 5,2% frente a P + ME: 5,1% -Gripe: LI 5 + ME: 3,4% frente a P + ME: 2,8% -Infecciones respiratorias: LI 5 + ME: 2,9% frente a P + ME: 2,3%</p> <p>%Hipoglucemia LI 5 + ME: 0,6% P + ME: 2,8%</p> <p>%Abandonos por EA LI 5 + ME: 1,5% (8 pacientes) P + ME: 1,7% (3 pacientes)</p> | <p>No se observaron diferencias significativas en el peso corporal en los dos grupos.</p> | |
|--|--|--|------------------|---|---|--|

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | 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) |
|---|--|---|---|--|---|--|
| Forst T et al. Diabet ME 2010;27 (12):1409-1419 | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un brazo abierto con GL.</p> <p>Duración: 12 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de LI a dosis de 1mg, 5mg y 10 mg en combinación con ME 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 MEmina o con MEmina más otro ADO sin modificación de dosis en las 10 semanas previas.</p> <p>Pacientes estaban con ME en monoterapia, (HbA_{1c}: 7,5-10%). Se añadió placebo las 2 últimas semanas previas a la aleatorización.</p> <p>Pacientes estaban con ME + 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> -LI 1 + ME: Linagliptina 1 mg/día + ME (n=65) -LI 5 + ME: Linagliptina 5 mg/día + ME (n=66) -LI 10 + ME: Linagliptina 10 mg/día + ME (n=66) -P + ME: Placebo + ME (n=71)</p> <p><i>1 grupo tratamiento (abierto)</i> -GL + ME: GL 1 a 3 mg/día + ME</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+ME:-0,40% (±0,14) (p=0,006) -LI 5+ME:-0,73% (±0,14) (p<0,001) -LI 10+ME:-0,67%(±0,14)(p<0,001) -GL + ME: -0,93% (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <7% -LI 1 + ME: 15% -LI 5 + ME: 15% -LI 10 + ME: 21% -P + ME: 1,4%</p> <p>% Pacientes con una reducción en HbA_{1c} ≥0,5% -Grupos con LI + ME: 43,8% a 53,2% -P + ME: 19%</p> <p>%EA graves: LI 1 + ME: 5% LI 5 + ME: 2% LI 10 + ME: 6% P + ME: 1% GL + ME: 2%</p> <p>EA más frecuente (≥2):</p> | <p>Variaciones en el peso corporal en los grupos: -LI 1 + ME: -0,15 kg -LI 5 + ME: -0,57 kg -LI 10 + ME: -1,27 kg -P + ME: -0,84 kg -GL + ME: 0,73 kg</p> | <p>Total: 3</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. propiada:0 -Enmascaram.: 0</p> |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|--|
| | | <p>(n=65) Los pacientes aleatorizados en este grupo tomaron GL 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 cerebrovascular 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 plásmatica en ayunas > 13,3 mmol/ (medida en dos días separados).</p> | | <p>-<i>Nasofaringitis</i>: LI 1 + ME (6%), LI 5 + ME (8%), LI 10 + ME (8%), GL + ME (6%), P + ME (10%) -<i>Diarrea</i>: LI 1 + ME (2%), LI 5 + ME (3%), LI 10 + ME (3%), GL + ME (5%), P + ME (4%)</p> <p>%Hipoglucemia Grupos Llagliptina + ME: 0% P + ME: 0% GL + ME: 4,6%</p> <p>%Abandonos por EA LI 1 + ME: 9% LI 5 + ME: 5% LI 10 + ME: 3% P + ME: 3% GL + ME: 5%</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>EC Pivotal</p> <p>Gomis R et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13(7):653-61</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con P</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de LI 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 no tratados con ADO, (HbA_{1c}: 7,5-11%). Se añadió P las 2 últimas semanas previas a la aleatorización. Pacientes tratados con ADO, (HbA_{1c}: 7-9,5%). Se suspendió el ADO durante 4 semanas y se añadió P durante 2 semanas. 50% Pacientes sin ADO 31,8% Pacientes tomaban un ADO y el 18,4% tomaban ≥ 2 ADO</p> <p>2 grupos: -LI 5 + PIO: Linagliptina 5 mg/día + Pioglitazona 30mg/día (n=259) -P + PIO: P + 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,</p> | <p>Eficacia</p> <p>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 P (semana 24) con una HbA_{1c} basal media de 8,59% -LI 5 + PIO: -0,51% IC 95% (-0,71 a -0,30) (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <7% -LI 5 + PIO: 42,9% -P + 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% -LI 5 + PIO: 75% -P + 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% P + PIO: 14,1% OR=0,45 IC95%:0,21 a 0,95 p=0,035</p> | <p>-Debido a la diferente respuesta al P de los pacientes asiáticos (24,9%) respecto a la caucásicos (74,6%) incluidos en el estudio, el cambio en %HbA_{1c} frente a P 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 ME 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>Total: 5</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. propiada:1 -Enmascaram.: 1</p> |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|
| | | <p>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>%EA relacionados con el tratamiento: LIN 5 + PIO: 6,2% P + PIO: 4,6%</p> <p>% EA: -Aumento de peso: LIN 5 + PIO: 2,3% frente a P + PIO: 0,8%</p> <p>%Hipoglucemia LI 5 + PIO: 1,2% P + PIO: 0%</p> <p>%Abandonos por EA LI 5 + PIO: 1,5% (4 pacientes) P + PIO: 4,6% (6 pacientes)</p> | <p>Se observó un aumento de peso: LI 5 + PIO: 2,3 kg P + PIO: 1,2 kg</p> <p>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 LI potencia el efecto de ganancia de peso de pioglitazona.</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>EC Pivotal</p> <p>Owens DR et al. Diabet Med 2011;28(11): 1352-1361</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con P</p> <p>Duración: 24 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de LI en combinación con ME + 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: ME (≥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: -LI 5 mg/día + ME ≥ 1500mg/día + Sulfonilurea (n=793) -P + ME + SFU: Placebo + ME ≥ 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 MEabólica aguda o crónica, intolerancia a la galactosa, tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-1, insulina, o medicamentos antiobesidad (en los 3 meses)</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% -LI 5 + ME + SU: -0,62% IC 95% (-0,73 a -0,50) (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <7% -LI 5 + ME + SU: 29,2% -P + ME + SFU: 8,1% OR=5,5 (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con una reducción en HbA_{1c} ≥0,5% -LI 5 + ME + SU: 58,2% -P + ME + SFU: 30,2%</p> <p>Reducción en los niveles GPA, dif. entre grupos: LI 5 + ME + SU: -0,7 mmol/l IC95% : -1,0 a -0,4 (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con terapia de rescate: LI 5 + ME + SU: 5,4% P + ME + SU: 13% OR=0,361 (p>0,0001)</p> <p>%EA graves: LI 5 + ME + SU: 3,2% P + ME + SU: 3,8%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: LI 5 + ME + SU: 17,9% P + ME + SU: 11,4%</p> <p>EA más frecuente (≥ 2): -Nasofaringitis: LI 5 + ME + SU: 5,2% frente a P + ME + SU:</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</p> | <p>Total: 3</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. propiada:0 -Enmascaram.: 0</p> |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|
| | | previos), mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. | | <p>4,6% -ArtralGLa: LI 5 + ME + SU: 2,7% frente a P + ME + SU: 1,5%</p> <p>%Hipoglucemia LI 5 + ME + SU: 22,7% P + ME + SU: 14,8% OR=1,64 IC95%:1,14 a 2,38 (p=0,0083)</p> <p>%Abandonos por EA LI 5 + ME + SU: 2,9% P + ME + SU: 1,9%</p> | significativas en el peso corporal en los dos grupos. | |
|--|--|--|--|--|---|--|

| 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) |
|---|--|--|---|--|--|--|
| Gallwitz B et al. Lancet 2012; 380(9840): 475-483 | <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 LI + ME frente a GL+ ME en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con ME</p> <p><u>Margen de no inferioridad predefinido:</u> 0,35%</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 ME (≥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</p> <p>LI 5 + ME y GL+ME Monoterapia: 70% 71% Terapia doble: 30% 29%</p> <p>2 grupos: -LI 5 5 mg/día + ME ≥ 1500mg/día (n=777) -GL (1mg a 4mg) + ME ≥ 1500mg/día (n=775)</p> <p>Dosis inicial de GL 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 GL y en cualquier momento podía reducirse la dosis para prevenir hipoglucemias recurrentes.</p> <p>Niveles de HbA_{1c} basales en los 2</p> | <p>Eficacia</p> <p>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>Seguridad</p> | <p>-Análisis por protocolo Cambio %HbA_{1c} respecto al basal -LI 5 + ME: -0,35% -GL + ME: -0,53% Diferencia LI 5+ME frente a GL+ME 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 -LI 5 + ME: -0,16% -GL + ME: -0,36% Diferencia LI 5+ME frente a GL+ME 0,20% IC 97,5% (0,09 a 0,30) (p=0,0004)</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <7% -LI 5 + ME: 30% -GL + ME: 35%</p> <p>% Pacientes con HbA_{1c} <6,5% -LI 5 + ME: 12% -GL + ME: 16%</p> <p>Reducción en los niveles GPA: LI 5 + ME:-0,13 mmol/l GL + ME: -0,48 mmol/l</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>Total: 5</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 - Enmascaram.:1</p> |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|---|--|--|
| | | <p>grupos LI 5 + ME y GL+ME 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>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>Dif GPA entre grupos: 0,35mmol/l IC95%: 0,14 a 0,57 (p<0,0012)</p> <p>% Pacientes con terapia de rescate: LI 5 + ME: 25% GL + ME: 21% P=0,117</p> <p>Cambio de peso respecto al basal: LI 5 + ME: -1,4 kg GL + ME: 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: LI 5 + ME: 7% GL + ME: 36% (p<0,0001)</p> <p>%Hipoglucemia grave: LI 5 + ME: <1% (1 paciente) GL + ME: 2% (12 pacientes)</p> <p>%EA graves: LI 5 + ME: 17% GL + ME: 21%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento:</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>LI 5 + ME: 15% GL + ME: 39%</p> <p>EA más frecuente (≥5):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Nasofaringitis; LI 5+ME: 16% frente a GL+ME:16% -Dolor de espalda; LI 5+ME: 9% frente a GL+ME: 8% -Infección del vías respiratorias altas; LI 5+ME: 8% vs GL+ME: 8% -Diarrea; LI 5+ME: 7% frente a GL+ME: 8% -Bronquitis; LI 5+ME: 7% frente a GL+ME: 8% -Artralgia; LI 5+ME: 8% frente a GL+ME: 6% -Neoplasias; LI 5+ME: 5% frente a GL+ME: 6% -Alteraciones gastrointestinales; LI 5+ME: 28% frente a GL+ME:28% -Pancreatitis; LI 5+ME: <1% frente a GL+ME: 0% -Alteraciones de la piel o tejido subcutáneo; LI 5+ME: 15% frente a GL+ME: 12% | | |
|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | <p>%Abandonos por EA LI 5 + ME: 8% GL + ME: 11%</p> <p>Eventos cardiovasculares: LI 5 + ME: 2% (12 pacientes) GL + ME: 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) |
|--|--|--|--|---|-------------|---|
| Haak T et al. Diabetes Obes Metab. 2012;14 (6):565-574 | <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 + ME en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p> | <p>N=791 pacientes con DM2 aleatorizados (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}: c7% 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: -LI 2,5 + ME 500: (Linagliptina 2,5mg + ME 500mg) 2 veces al día (n=143) -LI 2,5 mg + ME 1000 mg 2 veces al día (n=143) -LI 5 mg/día (n=142) -ME 500 2 veces al día (n=144) -ME 1000 mg 2 veces al día (n=147) -P (n=72)</p> <p>1 grupo en fase abierta -LI 2,5 mg + ME 1000 mg 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 cardíaca congestiva aguda o inestable, insuficiencia hepática o renal, alergia o</p> | <p>Eficacia Variable principal: cambios en %HbA_{1c} respecto al basal (semana 24)</p> | <p>Cambio en %HbA_{1c} frente a placebo -LI 2,5 + ME 500: -1,3% IC 95% (-1,6 a -1,1) (p<0,0001) -LI 2,5 + ME 1000: -1,7% IC 95% (-2,0 a -1,4) (p<0,0001) -LI 5: -0,6% IC 95% (-0,9 a -0,3) (p<0,0001) -ME 500: -0,8% IC 95% (-1,0 a -0,5) (p<0,0001) -ME 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: -LI 2,5 + ME 500: -0,6% IC 95% (-0,8 a -0,4) (p<0,0001) respecto a ME 500 -LI 2,5 + ME 500: -0,8% IC 95% (-1,0 a -0,6) (p<0,0001) respecto a LI 2,5 -LI 2,5 + ME 1000: -0,5% IC 95% (-0,7 a -0,3) (p<0,0001) respecto a ME 1000 -LI 2,5 + ME 1000: -1,1% IC 95% (-1,4 a -0,9) (p<0,0001)</p> | | <p>Total: 3</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleatorización apropiada: 0 -Enmascaram: 0</p> |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|---|--|--|
| | | <p>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 corticosteroides sistémicos o cambios de dosis de hormona tiroidea (en las 6 semanas previas), bypass gástrico, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.</p> | <p>Variables secundarias: cambios de GPA respecto a los valores basales, % pacientes con terapia de rescate</p> <p>Seguridad Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos Otros: electrocardiograma, datos de laboratorio</p> | <p>respecto a LI 2,5</p> <p>Cambio niveles GPA frente a P: -LI 2,5 + ME 500: -2,4mmol/l IC 95% (-3,1 a -1,7) (p<0,0001) -LI 2,5 + ME 1000: -3,3mmol/l IC 95% (-4,0 a -2,6) (p<0,0001) -LI 5: -1,0mmol/l IC 95% (-1,7 a -0,3) (p<0,0001) -ME 500: -1,4mmol/l IC 95% (-2,1 a -0,8) (p<0,0001) -ME 1000: -2,3mmol/l IC 95% (-3 a -1,7) (p<0,0001)</p> <p>% Pacientes con terapia de rescate: LI 2,5 + ME 500: 7,3% LI 2,5 + ME 1000: 4,3% LI 5: 11,1% ME 500: 13,5% ME 1000: 8,0%</p> <p>%EA graves: LI 2,5 + ME 500: 1,4% LI 2,5 + ME 1000: 1,4% LI 5: 2,1% ME 500: 2,1% ME 1000: 4,1% P:1,4%</p> <p><u>grupo en fase abierta</u> LI 2,5 + ME 1000:1,5%</p> | <p>-Terapia de rescate con sulfonilureas, glitazonas o insulina</p> <p>No se observaron diferencias significativas en el peso corporal entre los grupos.</p> | |
|--|--|--|---|---|--|--|

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | <p>%EA relacionados con el tratamiento: LI 2,5 + ME 500: 11,2% LI 2,5 + ME 1000: 9,1% LI 5: 10,6% ME 500: 9,7% ME 1000: 8,8% P:13,9%</p> <p><u>grupo en fase abierta</u> LI 2,5 + ME 1000: 9,1%</p> <p>EA más frecuente (≥2): -Nasofaringitis: LI 2,5 + ME 500: 8,4% LI 2,5 + ME 1000: 4,2% LI 5: 5,6% ME 500: 2,8% ME 1000: 2,7% P: 1,4%</p> <p><u>grupo en fase abierta</u> LI 2,5 + ME 1000: 3,0%</p> <p>-Diarrea: LI 2,5+ME 500 4,9% LI 2,5 + ME 1000: 7,7% LI 5: 3,5% ME 500: 2,1% ME 1000: 5,4% P: 2,8%</p> <p><u>grupo en fase abierta</u> LI 2,5 + ME 1000: 6,1%</p> <p>%Hipoglucemia LI 2,5 + ME 500: 3,5% LI 2,5 + ME 1000: 0% LI 5: 0% ME 500: 1,4% ME 1000: 3,4% P:1,4%</p> <p><u>grupo en fase abierta</u></p> | | |
|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | LI 2,5 + ME 1000: 1,5% %Abandonos por EA LI 2,5 + ME 500: 3,5% LI 2,5 + ME 1000: 2,1% LI 5: 4,2% ME 500: 2,1% ME 1000: 4,1% P:6,9% <u>grupo en fase abierta</u> LI 2,5 + ME 1000: 6,1% | | |
|--|--|--|--|--|--|--|

DM2: diabetes mellitus tipo 2, ADO: antidiabéticos orales, LI: linagliptina, P: placebo, ME: metformina, GL: glimepirida, SU: sulfonilurea, HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada, GPA:glucemia plasmática en ayunas, OR: odds ratio, EA: efectos adversos, IMC: índice de masa corporal,

Bibliografía

- 1- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of product characteristics. Trajenta® EMEA/H/C/002110 -II/0004/G. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado marzo 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf
- 2- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Trajenta® (linagliptina); June 2011. EMA/H/C/002110. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado marzo 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human_med_001482.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true
- 3- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinión (post authorisation). Trajenta® (linagliptina); September 2012. EMA/591330/2012. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado septiembre 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002110/WC500132875.pdf
- 4- Aguilar Diosdado M, coordinador, et al. Proceso Asistencial Integrado Diabetes mellitus, 2ª ed. [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud, 2011. [consultado el 04-10-2012]. Disponible en URL: http://www.junta-andalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_a_sistenciales_integrados/pai/diabetes_mellitus_v3?perfil=org
- 5- Holman R, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW. 10 year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N England Journal Med 2008; 359(15):1577-89.
- 6- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
- 7- Ezkurra P, editor. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la redGDPS. Barcelona: redGDPS y Elsevier España, S.L., 2011. [consultado el 04-10-2012]. Disponible en URL: http://www.redgdps.org/gestor/upload/file/quias/quia_gedaps_practica-cinica-2010.pdf
- 8- Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87; march 2010. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). [internet]. Manchester: NICE [consultado el 04-10-2012]. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>
- 9- 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.

- 10- Management of diabetes: A national clinical guideline. No 116; march 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [internet]. Edinburgh: SIGN [consultado mayo 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
- 11-Tahrani AA et al. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet*. 2011; 378(9786): 182-97.
- 12- 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(3):258-67.
- 13- Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra. CmENM [Internet]. Granada: CADIME. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos; 2011 [consultado 14 de diciembre de 2012]. Disponible en: http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf
- 14- 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(1):65-74.
- 15- 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
- 16- Center for Drug Evaluation and Research. FDA. Summary review. Tradjenta® Linagliptin. Application Number: 2011280Orig1s000; May 2011. Food and Drug Administration. (FDA) [Internet]. Silver Spring (MD): FDA [consultado marzo 2012] Disponible en URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201280Orig1s000SumR.pdf
- 17- 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.
- 18- 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.
- 19- 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.
- 20- 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.

- 21- 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):470-8.
- 22- 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.
- 23- 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.
- 24- 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(1):150-6.
- 25- Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ.* 2011;343:d7995
- 26- Linagliptin, 5mg film-coated tablet (Trajenta®). SMC No. (746/11). 09 December 2011. Scottish Medicines Consortium (SMC) [internet]. Glasgow: SMC [consultado marzo 2012]. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linagliptin_Trajenta_FINAL_December_2011_for_website.pdf
- 27- Linagliptin. New Drug Eval [Internet] 2012 [consultado marzo 2012]; (115): 2 páginas. Disponible en: http://www.nyrtdc.nhs.uk/docs/nde/NDE_115_Linagliptin.pdf
- 28- 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(8):694-708.
- 29- 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.
- 30- Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, et al. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Reviews, No. 27. Executive Summary [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Mar. [consultado el 20-11-2012]. Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/cer27/executivesummary/>
- 31- 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.
- 32-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.