

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN

### INFORME DE EVALUACIÓN

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Principio activo                  | <b>LINAGLIPTINA</b>  |
| Nombre comercial y presentaciones | ▲ <b>TRAJENTA</b> <sup>®</sup> (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH)<br>5 mg 30 comp (59,95€) |
| Grupo terapéutico                 | A10BH: Hipoglucemiantes: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4                          |
| Condiciones de dispensación       | Con receta médica  |
| Procedimiento de autorización     | Centralizado   |
| Fecha de autorización             | Agosto 2011  |
| Fecha de comercialización         | Febrero 2012   |
| Fecha de evaluación               | Agosto 2012  |

### INDICACIONES<sup>1,2</sup>

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

- como **monoterapia**
  - en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal.
- como **tratamiento en combinación**
  - en combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
  - en combinación 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.
  - en combinación con insulina con o sin metformina, cuando estos tratamientos solos, con dieta y ejercicio no proporcionen un control glucémico adecuado<sup>3</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

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.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1,2</sup>

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

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

La dosis es de 5 mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrar linagliptina de forma concomitante.

En combinación con una sulfonilurea o con insulina puede considerarse 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.

## EFICACIA CLÍNICA

El informe de autorización de la EMA<sup>2</sup> incluyó cuatro estudios pivotaes aleatorizados, doble ciego de 24 semanas de duración y controlados con placebo en pacientes con DM2, uno en monoterapia<sup>4</sup> y tres en terapia combinada, con metformina<sup>5</sup>, con metformina más una sulfonilurea<sup>6</sup> y con pioglitazona<sup>7</sup>, indicación no aprobada. En todos los estudios la variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) con respecto a los valores basales. Solo se han valorado variables intermedias, por lo que se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo sobre las complicaciones en la DM2.

### • **En monoterapia**

Un estudio<sup>4</sup> de 24 semanas de duración, evaluó la eficacia y seguridad de linagliptina a dosis de 5 mg/día (n=336) controlado con placebo (n=167) en pacientes con DM2 con un nivel basal medio de HbA<sub>1c</sub> de 8%, tratados o no previamente con un antidiabético (a excepción de glitazonas, insulina, análogos GLP-1). A las 24 semanas en el grupo con linagliptina se observó una mejora significativa en los niveles de HbA<sub>1c</sub> (cambio de -0,69%, IC95%: -0,85 a -0,53, p<0,0001, en comparación con placebo). Esta disminución en la HbA<sub>1c</sub> es ligeramente inferior a la esperada con la metformina, las sulfonilureas o pioglitazona<sup>8,9</sup> y similar a gliptinas<sup>10</sup>. Se observó diferente respuesta del grupo placebo en el cambio de los niveles de HbA<sub>1c</sub> en los pacientes asiáticos incluidos en el estudio respecto a los caucásicos, siendo superior el cambio en %HbA<sub>1c</sub> del grupo linagliptina frente a placebo en los pacientes asiáticos (-0,91%) que en los caucásicos (-0,52%)<sup>2</sup>, dato al límite de la relevancia clínica.

El informe de la EMA<sup>2</sup> incluyó otro estudio de apoyo aleatorizado, doble ciego, que no está publicado pero que también recoge el informe de la FDA<sup>11</sup>. 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<sub>1c</sub> de 8%. El 93% de los pacientes que se incluyeron presentaban intolerancia gastrointestinal a metformina. El cambio en %HbA<sub>1c</sub> fue de -0,57% (IC95%: -0,89 a -0,26). Se observó diferente respuesta del grupo placebo en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos siendo el cambio en %HbA<sub>1c</sub> del grupo linagliptina frente al grupo placebo a las 18 semanas superior en los pacientes asiáticos (-0,80%) que en los caucásicos (-0,45%). En la segunda parte del estudio, de 34 semanas se comparó linagliptina 5 mg/día frente a glimepirida. El grupo con placebo se trató con glimepirida y se observó una reducción del % HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal de -0,82% para glimepirida y -0,44% para linagliptina.

No existen ensayos publicados comparativos frente a otros antidiabéticos orales en monoterapia a excepción de un estudio<sup>12</sup>, que el informe de autorización de la EMA<sup>2</sup> no lo considera relevante, en el que el comparador es voglibosa (inhibidor alfa-glucosidasa), medicamento no comercializado en Europa. En el ensayo aleatorizado, doble ciego se incluyeron 561 pacientes japoneses con DM2, nivel basal medio de HbA<sub>1c</sub> de 8,01% y se compararon linagliptina 5 mg/día y 10 mg/día frente a placebo durante 12 semanas y frente a voglibosa 0,2 mg/12h durante 26 semanas. A las 12 semanas los cambios en los niveles de HbA<sub>1c</sub> fueron de -0,87% (IC95%: -1,04 a -0,70) y -0,88% (IC95%: -1,05 a -0,71) para linagliptina 5mg/día y 10mg/día frente a placebo respectivamente. A las 26 semanas fueron de -0,32 (IC95%: -0,49 a -0,15) y -0,39% (IC95%: -0,56 a -0,21) para linagliptina 5 mg/día y 10 mg/día frente a voglibosa 0,2 mg/12h respectivamente.

## • Terapia Combinada (estudios de adición)

### Doble terapia

**-Linagliptina + metformina frente a placebo + metformina<sup>5</sup>:** en 701 pacientes con DM2 no controlados con dosis de  $\geq 1.500$  mg de metformina, se comparó linagliptina 5mg + metformina (n=524) frente a placebo + metformina (n=177) durante 24 semanas. Se observó una diferencia en la disminución de la HbA<sub>1c</sub> respecto al grupo placebo de -0,64% (IC95%: -0,78 a -0,50;  $p < 0,0001$ ). La respuesta observada en el cambio de la HbA<sub>1c</sub> del grupo placebo fue diferente en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos, siendo superior la diferencia en %HbA<sub>1c</sub> entre el grupo linagliptina + metformina frente a placebo + metformina en los pacientes asiáticos (-0,73%) que en los caucásicos (-0,51%)<sup>2</sup>.

En un estudio<sup>13</sup> no pivotal de 12 semanas de duración, doble ciego, 333 pacientes con DM2 no controlados adecuadamente con metformina se aleatorizaron para recibir linagliptina (1mg, 5mg o 10mg una vez al día) + metformina, placebo + metformina, o glimepirida (1mg a 3mg una vez al día en fase abierta) + metformina. El cambio en %HbA<sub>1c</sub> frente a placebo fue de -0,40% ( $p = 0,006$ ), -0,73% ( $p < 0,001$ ) y -0,67% ( $p < 0,001$ ) para la linagliptina de 1 mg, 5 mg y 10 mg respectivamente y de -0,93% ( $p < 0,0001$ ) para el grupo de glimepirida.

**-Linagliptina + pioglitazona frente a placebo + pioglitazona,** (esta terapia combinada no está aprobada por la EMA<sup>2</sup>). Se realizó un estudio<sup>7</sup> en 389 pacientes con DM2 durante 24 semanas y se comparó linagliptina 5 mg/día + pioglitazona 30 mg/día frente a placebo + pioglitazona 30 mg/día. El cambio en %HbA<sub>1c</sub> respecto al grupo placebo fue de -0,51% (IC95%: -0,71 a -0,30), al límite de la relevancia clínica. La diferente respuesta en el cambio de la HbA<sub>1c</sub> del grupo placebo en los pacientes asiáticos respecto a la de los europeos, supuso que la diferencia en el %HbA<sub>1c</sub> entre el grupo linagliptina + pioglitazona respecto a placebo + pioglitazona fuera superior en los pacientes asiáticos (-0,91%) que en los europeos (-0,37%). Considerando estos resultados de eficacia sin relevancia clínica en población europea y el efecto aditivo de linagliptina combinada con pioglitazona en la ganancia de peso (diferencia de 1,1kg entre ambos grupos, IC95%: 0,2 a 2), la EMA<sup>2</sup> no autorizó esta combinación.

**-Linagliptina + metformina frente a glimepirida + metformina,** estudio<sup>14</sup> de no inferioridad, doble ciego, aleatorizado, se comparó en 1.552 pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina, la terapia combinada de linagliptina 5mg/día + metformina  $\geq 1500$ mg (n=777) frente a glimepirida (1 a 4) mg/día + metformina  $\geq 1500$ 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<sub>1c</sub> fuera  $\leq 0,35\%$ . Tras 104 semanas en el grupo de linagliptina hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia comparado con los pacientes tratados con glimepirida (5,8% frente a 1,9%), por lo que no estaban balanceados los dos grupos para dar por válido el análisis por protocolo al faltar estos pacientes<sup>2</sup>.

En el análisis por intención de tratar la reducción en el %HbA<sub>1c</sub> fue de -0,16% para el grupo de linagliptina y -0,36% para el grupo de glimepirida, siendo la diferencia entre ambos grupos de 0,20% (IC97,5%: 0,09 a 0,30). El valor superior del intervalo fue inferior a 0,35 por lo que se cumplía el criterio de no inferioridad propuesto por los investigadores, aunque al no incluir el cero en el valor inferior del intervalo, linagliptina fue estadísticamente inferior a glimepirida. La EMA<sup>2</sup> consideró que este estudio de no inferioridad no estaba adecuadamente diseñado, porque el criterio de no inferioridad no era el apropiado, al ser demasiado amplio, teniendo en cuenta los efectos del tratamiento observados con linagliptina y glimepirida. Además, aproximadamente el 50% de los pacientes del grupo de glimepirida no recibieron la dosis máxima de 4 mg/día. El 24,7% de los pacientes del grupo de linagliptina requirieron medicación de rescate frente al 21,5% del grupo de glimepirida.

### Triple terapia

**-Linagliptina + metformina + sulfonilurea frente a placebo + metformina + sulfonilurea<sup>6</sup>:** en 1058 pacientes con DM2 no controlados adecuadamente con la combinación (metformina + sulfonilurea), se comparó durante 24 semanas linagliptina 5mg + metformina + sulfonilurea (n=793) frente a placebo +

metformina +sulfonilurea (n=265). La diferencia en el %HbA<sub>1c</sub> entre el grupo linagliptina respecto al grupo placebo fue de -0,62% (IC95%: -0,73 a -0,50; p<0,0001). En este estudio también se observó diferente respuesta en el cambio de la HbA<sub>1c</sub> del grupo placebo en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos. La reducción en el %HbA<sub>1c</sub> entre el grupo linagliptina + metformina + sulfonilurea respecto al grupo placebo + metformina + sulfonilurea fue superior en los pacientes asiáticos (-0,69%) que en los caucásicos (-0,47%).

#### • **En combinación con insulina**

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

#### • **Combinación inicial (indicación no aprobada)**

Se realizó un estudio<sup>15</sup> durante 24 semanas, doble ciego, aleatorizado en 791 pacientes con DM2 para comparar una terapia inicial de combinación de (linagliptina 2,5mg + metformina 500mg) 2 veces al día o (linagliptina 2,5mg + metformina 1000mg) 2 veces al día frente a cada uno de estos fármacos en monoterapia (linagliptina 5mg/día, metformina 500mg o 1000mg 2 veces al día) y a placebo. 66 pacientes con HbA<sub>1c</sub>≥11% que no cumplían criterio para la aleatorización se incluyeron en una rama de tratamiento abierto con (linagliptina 2,5mg + metformina 1000mg) 2 veces al día. Los cambios en el %HbA<sub>1c</sub> frente a placebo se detallan en la tabla 1.

Tabla 1. Reducción del %HbA<sub>1c</sub> de la terapia inicial frente a placebo

|   | (linagliptina 2,5mg + metformina 1000mg) 2 veces al día | (linagliptina 2,5mg + metformina 500mg) 2 veces al día | (metformina 1000mg) 2 veces al día | (metformina 500mg) 2 veces al día | linagliptina 5mg/día       |
|---|---|--|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Reducción %HbA <sub>1c</sub> frente a placebo | -1,7%<br>IC95%:-2,0 a -1,4                              | -1,3%<br>IC95%:-1,6 a -1,1                             | -1,2%<br>IC95%:-1,5 a -0,9         | -0,8%<br>IC95%:-1,0 a -0,5        | -0,6%<br>IC95%:-0,9 a -0,3 |

La diferencia en el %HbA<sub>1c</sub> de la combinación linagliptina 2,5mg + metformina 1000mg (2 veces al día) frente a metformina 1000mg (2 veces al día) y linagliptina 5mg / día fue de -0,5% (IC95%:-0,7 a -0,3) y -1,1% (IC95%:-1,4 a -0,9) respectivamente. Para la combinación linagliptina 2,5mg + metformina 500mg (2 veces al día) el cambio en los niveles de HbA<sub>1c</sub> frente a metformina 500mg (2 veces al día) y linagliptina 5mg / día fue de -0,6% (IC95%:-0,8 a -0,4) y -0,8% (IC95%:-1,0 a -0,6) respectivamente.

## SEGURIDAD

### ► Reacciones adversas

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

La incidencia de efectos adversos relacionados con el fármaco fue mayor en el grupo de linagliptina que en el grupo control (10,4% frente a 8,5%)<sup>2</sup>. 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. En el ensayo de no inferioridad<sup>14</sup> frente a glicemipirida, la incidencia de hipoglucemia en el grupo de linagliptina fue de 7% frente a 36% en el grupo de glicemipirida. En el ensayo<sup>6</sup> de triple terapia, la combinación linagliptina+metformina+sulfonilurea mostró un aumento del riesgo de hipoglucemia respecto a linagliptina+metformina+placebo (22,7% frente a 14,8%).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza y artralgia. La incidencia de hipoglucemia aumenta cuando se administra junto con una sulfonilurea. La relación de reacciones adversas con su frecuencia se detalla en la tabla 2.

La linagliptina en monoterapia y en terapia combinada con metformina y con metformina + sulfonilurea no parece tener efecto sobre el peso. En combinación con pioglitazona<sup>7</sup> 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). En el ensayo de no inferioridad<sup>14</sup> frente a glicemipirida, los pacientes tratados con linagliptina mostraron una reducción

media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso en pacientes tratados con glimepirida (-1,4kg frente a 1,3kg respectivamente, siendo la diferencia de -2,7kg, IC95%: -3,2 a -2,2).

Linagliptina no se asocia con ningún efecto clínicamente relevante de prolongación del intervalo QT<sup>2</sup>.

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 <sup>2</sup> |                                      | Reacciones adversas por régimen de tratamiento controlado con placebo |  |   |  |
|--|--|--------------------------------------|---|--|---|--|
|  | Linagliptina 5mg n=2566  | Placebo n=1183                       | Linagliptina en monoterapia <sup>4</sup>                              | Linagliptina + Metformina <sup>5</sup> | Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea <sup>6</sup> | Linagliptina + Pioglitazona <sup>7</sup> |
| 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%<br><i>Poco frecuente</i>                                 | 5,2% vs 5,1%<br><i>Poco frecuente</i>  | 5,2% vs 4,6%<br><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%<br><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%                             |

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

En un estudio<sup>16</sup> de análisis conjunto de ocho ensayos controlados con placebo, los resultados observados son similares a los descritos anteriormente. La tasa de abandono por efectos adversos fue similar en pacientes que recibieron linagliptina 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%).

Se realizó un estudio<sup>17</sup> de extensión abierto de 78 semanas de duración de los cuatros ensayos clínicos pivotales<sup>4-7</sup>, que evaluaron la eficacia de linagliptina en monoterapia o combinada con metformina, con metformina+sulfonilurea y con pioglitazona durante 24 semanas. Los pacientes del grupo de linagliptina (n=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.

En el estudio de no inferioridad<sup>14</sup> frente a glimepirida se registró la incidencia de eventos cardiovasculares que incluían muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por angina de pecho inestable, siendo inferior para el grupo de linagliptina (2%) que para el grupo de glimepirida (3%), con un RR=0,46 (IC95%: 0,23 a 0,91). Sin embargo el número de eventos fue pequeño (n=12 para linagliptina y n=26 para glimepirida). Este ensayo no estaba diseñado para detectar diferencias en los eventos cardiovasculares y la duración del ensayo era demasiado corta para valorar el efecto de linagliptina en las complicaciones macrovasculares de la DM2

En un metanálisis<sup>18</sup> de 8 ensayos clínicos en fase III (de 18 semanas a 12 meses de duración) con 5.239 pacientes con DM2 se observó que el tratamiento con linagliptina no se asoció a un aumento del riesgo cardiovascular. La variable compuesta de valoración definida como la aparición o el tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina de pecho inestable, fue significativamente menor en linagliptina frente a los controles (comparadores activos –glimepirida y voglibosa- y placebo) (HR= 0,34 IC95%:0,16 a 0,70). En total, hubo 11 episodios primarios en linagliptina y 23 en los controles. El ensayo de no inferioridad<sup>14</sup> que comparaba linagliptina+metformina frente a glimepirida+metformina aporta el mayor número de eventos cardiovasculares al metanálisis, 24 del total de 34. Si se excluye este estudio, no hay diferencias significativas en el riesgo cardiovascular entre linagliptina y placebo. La EMA ha solicitado el estudio de la seguridad cardiovascular de la linagliptina en pacientes de alto riesgo, debido a que el número de acontecimientos en los ensayos clínicos fue bajo, los pacientes incluidos en los ensayos presentaban un riesgo basal bajo y los estudios no estaban diseñados para evaluar el riesgo cardiovascular.

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

Por todo ello la EMA establece el plan de estudio de la seguridad postcomercialización<sup>2</sup>, que incluye el estudio en pacientes con insuficiencia renal grave, en pacientes con insuficiencia hepática, en pacientes con alto riesgo cardiovascular, en pacientes > 80 años, pacientes pediátricos, en embarazo, en lactancia y la posibilidad de producir pancreatitis, cáncer, lesiones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad e infecciones.

En la experiencia postcomercialización con las tres gliptinas autorizadas hasta este momento se han recogido notificaciones de pancreatitis aguda con sitagliptina<sup>19</sup>, saxagliptina y vildagliptina, así como reacciones graves de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson con sitagliptina y saxagliptina. Esta información se ha incluido en la ficha técnica, y los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda como el dolor abdominal grave y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis o de reacciones de hipersensibilidad debe interrumpirse el tratamiento.

## ► Contraindicaciones<sup>1</sup>

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

### ► **Advertencias y precauciones<sup>1</sup>**

-No debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

-Hipoglucemia: En los ensayos clínicos con linagliptina sola o combinada con metformina, los índices de hipoglucemia notificados fueron similares a placebo. Cuando se combinaba linagliptina con sulfonilureas o insulina, la incidencia de hipoglucemia fue superior a la de placebo más una sulfonilurea o insulina. Se puede valorar una reducción de dosis de sulfonilurea o insulina.

### ► **Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>**

**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.

### ► **Interacciones<sup>1</sup>**

-La linagliptina es un inhibidor del isoenzima CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo de débil a moderado, pero no inhibe otras isoenzimas CYP.

-La linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína -P de forma leve.

-La 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.

-Rifampicina: disminuye la concentración plasmática máxima de linagliptina (43,8%), por lo que se prevé que la 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.

## **RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO**

### **Fármacos comparadores:**

En monoterapia los fármacos comparadores serían otros antidiabéticos: sulfonilureas, pioglitazona o gliptinas.

En doble terapia con metformina, los comparadores serían: sulfonilureas, pioglitazona o gliptinas.

En triple terapia con metformina y una sulfonilurea, los comparadores serían: pioglitazona, otras gliptinas, insulina o análogos GLP-1

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

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

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

En los estudios pivotaes<sup>4-7</sup> se ha observado diferente respuesta en el cambio de la HbA<sub>1c</sub> del grupo placebo en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos, por lo que la diferencia en el %HbA<sub>1c</sub>

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<sup>2</sup>.

El porcentaje de pacientes incluidos en estos estudios<sup>4-6</sup> que alcanzaron una reducción de al menos 0,5% en la HbA<sub>1c</sub> con linagliptina fue del 47% al 58%.

-No está autorizada la indicación en el tratamiento de DM2 como tratamiento en combinación con pioglitazona, ni con sulfonilureas al ser la reducción en el %HbA<sub>1c</sub> de escasa relevancia clínica en ambas combinaciones y se ha observado aumento de peso significativo en la combinación con pioglitazona.

-En doble terapia, existe un estudio de no inferioridad de 104 semanas de duración en el que linagliptina 5 mg + metformina se comparó frente a glimepirida + metformina en pacientes no controlados con dosis estables de metformina. Los cambios en el valor de HbA<sub>1c</sub> con respecto al valor basal fueron de -0,16% en el grupo linagliptina + metformina y de -0,36% en el grupo glimepirida + metformina. En el análisis por intención de tratar la diferencia entre el grupo de linagliptina y la glimepirida en el cambio de la HbA<sub>1c</sub> fue 0,20% (IC97,5%:0,09 a 0,30), por lo que se concluye la no inferioridad entre los dos tratamientos, aunque el grupo de linagliptina fue estadísticamente inferior al grupo de glimepirida. La EMA<sup>2</sup> considera que este estudio de no inferioridad no estaba adecuadamente diseñado, porque el criterio de no inferioridad no era el apropiado, al ser demasiado amplio, teniendo en cuenta los efectos del tratamiento observados con linagliptina y glimepirida. 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<sub>1c</sub> de 0,44% y 0,82% respectivamente.

### Seguridad: SIMILAR a gliptinas

El perfil de seguridad de linagliptina no está suficientemente establecido. No presenta efecto sobre el peso y la incidencia de hipoglucemias es superior 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 otros inhibidores de la DDP-4 o gliptinas y al de pioglitazona. **SUPERIOR** al de metformina, glimepirida y pioglitazona.

| Principio activo | Presentación   | PVP (€) | Posología     | Coste diario (€) |
|------------------|--|---------|---------------|------------------|
| Linagliptina     | Trajenta <sup>®</sup> 5 mg 30 comprimidos  | 59,95   | 5 mg/24 h     | 2,00             |
| Sitagliptina     | Januvia <sup>®</sup> 25 mg 28 comprimidos  | 13,99   | 25 mg/24h     | 0,50             |
|                  | Januvia <sup>®</sup> 50 mg 28 comprimidos  | 27,97   | 50 mg/24h     | 1,00             |
|                  | Januvia <sup>®</sup> , Ristaben <sup>®</sup> , Xelevia <sup>®</sup> 100 mg 28 comprimidos                | 55,95   | 100 mg/24 h   | 2,00             |
|                  | Januvia <sup>®</sup> 100 mg 50 comprimidos   | 70,06   | 100 mg/24 h   | 1,40             |
|                  | Januvia <sup>®</sup> , Ristaben <sup>®</sup> , Tesavel <sup>®</sup> , Xelevia <sup>®</sup> 100mg 56 comp | 111,9   | 100 mg/24 h   | 2,00             |
| Saxagliptina     | Onglyza <sup>®</sup> 2,5 mg 28 comprimidos   | 55,95   | 2,5 mg/24 h   | 2,00             |
|                  | Onglyza <sup>®</sup> 5 mg 28 comprimidos   | 55,95   | 5 mg/24 h     |                  |
| Vildagliptina    | Galvus <sup>®</sup> , Jalra <sup>®</sup> , Xiliar <sup>®</sup> 50 mg 28 comprimidos                      | 34,97   | 50-100 mg/24h | 1,00-2,00        |
|                  | Galvus <sup>®</sup> , Jalra <sup>®</sup> , Xiliar <sup>®</sup> 50 mg 56 comprimidos                      | 55,95   |               |                  |
| Metformina       | Metformina 850 mg EFG 50 comprimidos   | 1,94    | 850 mg/8-12 h | 0,07-0,12        |
| Glimepirida      | Glimepirida <sup>®</sup> 2 mg 30 comprimidos   | 3,12    | 1-4 mg/24 h   | 0,08-0,17        |
|                  | Glimepirida <sup>®</sup> 2 mg 120 comprimidos  | 10,19   |               |                  |
|                  | Glimepirida <sup>®</sup> 4 mg 30 comprimidos   | 5,1     |               |                  |
|                  | Glimepirida <sup>®</sup> 4 mg 120 comprimidos  | 20,37   |               |                  |
| Pioglitazona*    | Pioglitazona 15 mg EFG 28 comprimidos  | 21,89   | 15-30 mg/24 h | 0,78-1,19        |
|                  | Pioglitazona 15 mg EFG 56 comprimidos  | 43,77   |               |                  |
|                  | Pioglitazona 30 mg EFG 28 comprimidos  | 33,45   |               |                  |
|                  | Pioglitazona 30 mg EFG 56 comprimidos  | 66,91   |               |                  |



| Principio activo         | Presentación  | PVP (€)        | Posología   | Coste diario (€) |
|--------------------------|---|----------------|-------------|------------------|
| Sitagliptina+Metformina  | Janumet <sup>®</sup> , Effecib <sup>®</sup> , Ristfor <sup>®</sup> , Velmetia <sup>®</sup> , 50/1000 56 comp  | 61,19          | 1 comp/12 h | 2,19             |
| Vildagliptina+Metformina | Eucreas <sup>®</sup> , Zomarist <sup>®</sup> 50/850mg 60 comp recubiertos<br>Eucreas <sup>®</sup> , Zomarist <sup>®</sup> 50/1000mg 60 comp recubiertos | 65,57<br>65,57 | 1 comp/12 h | 2,19             |
| Pioglitazona+Metformina* | Competact <sup>®</sup> , Glubrava <sup>®</sup> 15/850 mg 56 comprimidos   | 59,88          | 1 comp/12 h | 2,14             |

Fuente: Nomenclátor Alcántara. Octubre 2012.

\*Necesita visado de inspección.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el tratamiento de la DM2 las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>22,23</sup> consideran como primera opción metformina cuando el control glucémico es inadecuado con dieta y ejercicio y añadir la sulfonilurea para mejorar el control. Las gliptinas<sup>24</sup> pueden ser consideradas como de segunda o tercera línea en terapia combinada para mejorar el control glucémico. En terapia doble<sup>23</sup> las gliptinas como alternativa a las sulfonilureas cuando estas están contraindicadas o no se toleran o el riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso es importante y en terapia triple en adición a la combinación de metformina más sulfonilurea si la ganancia de peso es relevante<sup>23</sup>. Además la guía NICE<sup>22</sup> incluye la alternativa de asociación de las gliptinas con indicación autorizada con sulfonilurea cuando la metformina esta contraindicada, así como la adición a la combinación metformina más sulfonilurea cuando la insulina no es aceptada o apropiada. A los seis meses de tratamiento valorar la continuidad, si la reducción de la HbA<sub>1c</sub> es < 0,5% suspender la gliptina.

Establecer el papel de la linagliptina en el tratamiento de la DM2 resulta difícil porque las evidencias disponibles frente a fármacos más experimentados son todavía limitadas. No se conocen sus efectos sobre la morbilidad y mortalidad. En todos los ensayos de eficacia de linagliptina la variable principal es la variación de la HbA<sub>1c</sub>. En la DM2, la HbA<sub>1c</sub> se utiliza como variable subrogada de los resultados de salud que son importantes para los pacientes, como las complicaciones microvasculares y macrovasculares. Además, debido a que las variables de resultados en salud generalmente muestran respuestas más pequeñas a intervenciones que los marcadores subrogados, muchas de las estrategias extensamente aceptadas para la DM2 pueden estar basadas en expectativas artificialmente sobreestimadas. 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. En la DM2, hay estudios en los que se ha observado que una reducción importante de la HbA<sub>1c</sub> no ha disminuido los eventos cardiovasculares y está el caso de la rosiglitazona retirada del mercado, que reduce la HbA<sub>1c</sub> pero aumenta el riesgo cardiovascular<sup>25</sup>. Se requieren estudios que evalúen los resultados en variables de relevancia clínica.

En los ensayos controlados con placebo que han estudiado el tratamiento con linagliptina en monoterapia o en terapia combinada han mostrado una reducción en el %HbA<sub>1c</sub> respecto a placebo de 0,6%<sup>2,20</sup> inferior a la observada en otros estudios con metformina, sulfonilureas y pioglitazona (1%)<sup>8,9</sup> y similar a sitagliptina (0,7%)<sup>10,21</sup>, saxagliptina (0,6%) y vildagliptina (0,6%)<sup>21</sup>. Aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en los cuatro ensayos pivotaes<sup>4-6</sup> alcanzaron una reducción de al menos 0,5% en la HbA<sub>1c</sub> con linagliptina.

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

La linagliptina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada o grave. Sin embargo, sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina requieren ajuste de dosis. Este posible beneficio no es tal cuando se utiliza en terapia combinada con metformina, al estar esta contraindicada cuando el

aclaramiento de creatinina <60ml/min. Actualmente no existe evidencia de que linagliptina ofrezca ventajas significativas respecto a otras gliptinas en cuanto a eficacia y seguridad.

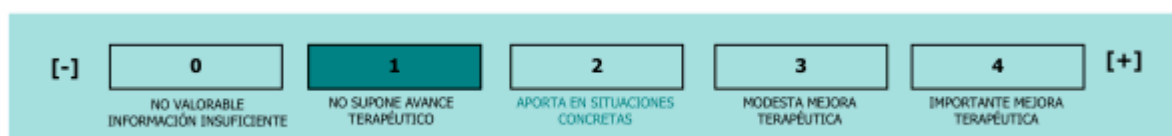
El perfil de seguridad a largo plazo de la linagliptina no está suficientemente establecido, es necesario establecerlo en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4, en especial los relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas, etc.). También se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

## CONCLUSIONES

- La linagliptina es el cuarto inhibidor de la DPP-4 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 debido a insuficiencia renal, en doble terapia con metformina o con insulina y en triple terapia con metformina y sulfonilureas o con metformina e insulina.
- No está autorizada en doble terapia con sulfonilureas, ni con pioglitazona, ni como terapia combinada de inicio.
- En todos los ensayos de eficacia la variable principal es la variación de la HbA<sub>1c</sub> mostrando una reducción respecto a placebo del 0,6%, de magnitud limitada. No se ha evaluado su efecto sobre la morbimortalidad.
- En la mayoría de los estudios el comparador es placebo. En un ensayo, la combinación linagliptina + metformina fue estadísticamente inferior a la glimepirida + metformina aunque cumplía el criterio de no inferioridad cuestionado por la EMA.
- La linagliptina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina requieren ajuste de dosis. No existe evidencia de que linagliptina ofrezca ventajas significativas respecto a otras gliptinas en cuanto a eficacia y seguridad.
- Es necesario establecer su seguridad a largo plazo, en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4 relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, reacciones de hipersensibilidad, lesiones cutáneas, etc.), posibilidad de desarrollar pancreatitis, así como su seguridad cardiovascular.

**FRASE RESÚMEN: Ninguna mejora de eficacia frente al resto de antidiabéticos orales y desconocimiento de la seguridad a largo plazo.**

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



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

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

*La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.*

*Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M<sup>a</sup> Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Trajenta<sup>®</sup>. Laboratorio Boehringer Ingelheim International GmbH. Trajenta: EPAR - Product Information. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human\\_med\\_001482.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human_med_001482.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true) [consultado marzo 2012]
  2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR – Public assessment report). Trajenta<sup>®</sup> DCI: linagliptina. EMA/H/C/002110; 2011. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human\\_med\\_001482.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human_med_001482.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true) [consultado marzo 2012]
  3. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Summary of opinión (post authorisation). Trajenta<sup>®</sup> DCI: linagliptina. September 2012. EMA/591330/2012. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002110/WC500132875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002110/WC500132875.pdf) [consultado septiembre 2012]
  4. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptina monotherapy on glycaemic control and markers of B-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes, Obes Metab* 2011;13:258-267
  5. Taskinen MR, Rosenstock K, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA et al. Safety and efficacy of linagliptina as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:65-74
  6. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptina in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med* 2011;28:1352-1361
  7. Gomis R, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:653-661
  8. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147(6):386-99
  9. Bennet WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-613
- Informe completo: Bennet WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur NM, Singh S, Chatterjee R et al. Oral Diabetes Medications for Adults with Type 2 Diabetes: An Update. Agency for Healthcare Research and Quality No. 11-EHC038-EF. March 2011. Disponible en: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=644&pageaction=displayproduct> Consultado Julio 2012
10. Amori RE, Lau J, Pittas A. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2):194-206
  11. Center for Drug Evaluation and Research. FDA. Summary review 2011280Orig1s000 Tradjenta<sup>®</sup> Linagliptin. Disponible en URL: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#aphist](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#aphist) [consultado marzo 2012]
  12. Kawamori R, Inagaki N, Araki E, Watada H, Hayashi N, Horie Y et al. Linagliptin monotherapy provides superior glycaemic control versus placebo or voglibose with comparable safety in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:348-357
  13. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Graefe-Mody U, Friedrich C, Herbach K et al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010;27:1409-1419

14. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, Von Eynatten M et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380(9840):475-483
15. Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, Von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:565-574
16. Schernthaner G, Barnett AH, Emser A, Patel S, Troost J, Woerle HJ et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(5):470-478
17. Gomis R, Owens DR, Taskinen MR, Del Prato S, Patel S, Pivovarov A et al. 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;66(8):731-740
18. Johansen OE, Neubacher D, Von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovascular Diabetology* 2012;11:1-10
19. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-156
20. Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:694-708
21. Richter B, Bandeira-Echterler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. art.No.: CD006739. DOI:10.1002/14651858.CD006739.pub2
22. National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance/pdf/English> Consultado mayo 2012
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: guideline nº 116. March 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html> Consultado mayo 2012
24. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369
25. Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ* 2011;343:d7995

#### **OTRA BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA:**

- Scottish Medicines Consortium. Linagliptin, 5mg film-coated tablet (Trajenta®). SMC No. (746/11). 09 December 2011. Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/746\\_11\\_linagliptin\\_Trajenta/linagliptin\\_Trajenta](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/746_11_linagliptin_Trajenta/linagliptin_Trajenta) Consultado marzo 2012
- All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Recommendation – Advice no. 0112: Linagliptin (Trajenta®). February 2012. Disponible en: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/page.cfm?orgid=371&pid=24773&sort=name#docs> Consultado marzo 2012
- National Horizon Scanning Centre. Linagliptin (Ondero®) for type 2 diabetes mellitus-monotherapy or add-on therapy. April 2010. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/linagliptin-ondero-for-diabetes-mellitus-type-2-mo/> Consultado marzo 2012
- Regional Drug and Therapeutics Centre. Linagliptin No 115 March 2012. Disponible en: [http://www.nyrtdc.nhs.uk/publications/New\\_drug\\_eva/new\\_drug\\_eva.php?zoom\\_highlight=linagliptin](http://www.nyrtdc.nhs.uk/publications/New_drug_eva/new_drug_eva.php?zoom_highlight=linagliptin) Consultado mayo 2012
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Linagliptin. February 15, 2012. Disponible en: <http://cadth.ca/products/cdr/#L> Consultado marzo 2012
- Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Asses* 2010 Jul;14(36):1-248  
Disponible en: <http://www.hta.ac.uk/execsumm/summ1436.htm> Consultado mayo 2012

| 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><b>1218.16 EC Pivotal</b></p> <p>Del Prato S et al. Diabetes Obes Metab 2011;13:258-267</p> <p>(ref 4)</p> <p>Financiado por Boehringer Ingelheim</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p><b>Duración: 24 semanas</b></p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad de <b>linagliptina en monoterapia</b> en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p> | <p><b>N=503</b> pacientes con <b>DM2</b> aleatorizados (2:1) (HbA<sub>1c</sub>: 7-10%; media 8%)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b><br/>18 a 80 años<br/>IMC≤40kg/m<sup>2</sup><br/>Sin tratamiento antidiabético oral (ADO) o que hayan recibido ADO. El ADO se suspendió 6 semanas previas a la aleatorización.<br/>Pacientes sin ADO (56,5%) (HbA<sub>1c</sub>: 6,5-9%)<br/>Pacientes con ADO (43,5%) (HbA<sub>1c</sub>: 7-10%)</p> <p><b>2 grupos:</b><br/>-LIN 5: Linagliptina 5 mg/día (n=336)<br/>-PLB: Placebo (n=167)</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b><br/>Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular 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 sistémicos o cambios de dosis de hormona tiroidea (en las 6 semanas previas).</p> | <p><b>Eficacia</b><br/><b>Variable principal:</b> cambios en %HbA<sub>1c</sub> respecto al basal (semana 24)</p> <p><b>Variables secundarias:</b> % pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%, % pacientes que reducen HbA<sub>1c</sub> al menos un 0,5%, cambios de glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en glucosa postprandrial respecto a los valores basales</p> <p><b>Seguridad</b><br/>Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos</p> | <p><b>Cambio en %HbA<sub>1c</sub> frente a placebo (semana 24) con una HbA<sub>1c</sub> basal media de 8%</b><br/>-LIN 5: -0,69%<br/>IC 95% (-0,85 a -0,53) (p&lt;0,0001)<br/><b>% Pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b><br/>-LIN 5: 25,2% (77/306)<br/>-PLB: 11,6% (17/147)<br/>OR=2,9 (p=0,0006)</p> <p><b>% Pacientes con una reducción en HbA<sub>1c</sub> ≥0,5%</b><br/>-LIN 5: 47,1%<br/>-PLB: 19,0%<br/>OR=4,2 (p&lt;0,0001)</p> <p><b>Reducción en los niveles GPA, dif. entre grupos:</b><br/>LIN 5: -1,3 mmol/l<br/>IC 95% (-1,7 a -0,9) (p&lt;0,0001)</p> <p><b>Reducción en la glucosa postprandrial, dif. entre grupos:</b><br/>LIN 5: -3,2mmol/l (p&lt;0,0001)<br/>IC 95% (-4,6 a -1,9)</p> <p><b>% Pacientes con terapia de rescate:</b><br/>LIN 5: 10,2%<br/>PLB: 20,9%</p> <p><b>%EA graves:</b><br/>LIN 5: 4,2%<br/>PLB: 3,0%</p> <p><b>%EA relacionados con el tratamiento:</b><br/>LIN 5: 5,1%<br/>PLB: 3,6%</p> <p><b>EA más frecuente (≥2):</b><br/>-Dolor de cabeza: LIN 5 2,7% frente a PLB 1,2%<br/>-Hipertensión: LIN 5 3,6% frente a PLB 1,2%<br/>-Dolor de espalda: LIN 5 2,7% frente a PLB 1,8%</p> <p><b>%Hipoglucemia</b><br/>LIN 5: 0,3% (1 paciente)<br/>PLB: 0,6% (1 paciente)</p> <p><b>%Abandonos por EA</b><br/>LIN 5: 1,2% (4 pacientes)<br/>PLB: 2,4% (4 pacientes)</p> | <p>-Debido a la diferente respuesta al placebo de los pacientes asiáticos (46,1%) respecto a la caucásicos (53,75) incluidos en el estudio, el cambio en %HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> basal los cambios en % HbA<sub>1c</sub> (semana 24) fueron:</p> <p>-HbA<sub>1c</sub> basal&lt;7,5%<br/>LIN 5: -0,57%<br/>IC 95% (-0,85 a -0,30)</p> <p>-HbA<sub>1c</sub> basal (7,5% a &lt;8%)<br/>LIN 5: -0,55%<br/>IC 95% (-0,94 a -0,16)</p> <p>-HbA<sub>1c</sub> basal (8% a &lt;9%)<br/>LIN 5: -0,71%<br/>IC 95% (-1,0 a -0,42)</p> <p>-HbA<sub>1c</sub> basal ≥9%<br/>LIN 5: -1,01%<br/>IC 95% (-1,42 a -0,60)</p> <p>-Terapia de rescate con metformina:</p> <p>No se observaron diferencias significativas en el peso corporal en los dos grupos.</p> | <p><b>Total: 4</b></p> <p>-Aleatorizado: 1<br/>-Doble ciego: 1<br/>-Pérdidas: 1<br/>-Aleat. apropiada: 1<br/>-Enmascaram.: 0</p> |

| Referencia (Autor, publicación)  | Tipo de estudio y objetivo  | Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)   | Variables de medida (end-point)  | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)  | Comentarios   | Calidad del estudio (escala Jadad)   |
|--|---|---|--|---|---|--|
| <p><b>1218.17 EC Pivotal</b></p> <p>Taskinen MR et al. Diabetes Obes Metab 2011;13:65-74</p> <p>(ref 5)</p> <p>Financiado por Boehring Ingelheim</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p><b>Duración: 24 semanas</b></p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad de <b>linagliptina en combinación con metformina</b> en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p> | <p><b>N=701</b> pacientes con <b>DM2</b> aleatorizados (3:1) (HbA<sub>1c</sub>: 7-10%; media 8,1%)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b><br/>18 a 80 años<br/>IMC≤40kg/m<sup>2</sup><br/>En tratamiento con dosis estable de metformina durante al menos 12 semanas previas a la aleatorización (≥1500mg/día o máxima dosis tolerada) y no más de otro antidiabético oral (ADO) sin haberlo modificado en las 10 semanas previas.</p> <p>69% Pacientes estaban con metformina en monoterapia, (HbA<sub>1c</sub>: 7-10%). Se añadió placebo las 2 últimas semanas previas a la aleatorización.<br/>31% Pacientes estaban con metformina + ADO, (HbA<sub>1c</sub>: 6,5-9%). Se suspendió el ADO 6 semanas previas a la aleatorización, las 2 últimas semanas se añadió placebo.</p> <p><b>2 grupos:</b><br/>-<b>LIN 5 + MET:</b> Linagliptina 5 mg/día + Metformina ≥ 1500mg/día (n=524)<br/>-<b>PLB + MET:</b> Placebo + Metformina ≥ 1500mg/día (n=177)</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b><br/>Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (en los 6 meses previos), niveles de enzimas hepáticas tres veces el valor normal, insuficiencia renal, tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-1, insulina, o medicamentos antiobesidad (en los 3 meses previos), tratamiento con corticoesteroides sistémicos o cambios de dosis de hormona tiroidea (en las 6 semanas previas). Antecedentes de acidosis metabólica aguda o crónica, insuficiencia cardiaca congestiva aguda o inestable, intolerancia a la galactosa o deshidratación. No haber participado en otro ensayo clínico en los 2 meses previos.</p> | <p><b>Eficacia</b><br/><b>Variable principal:</b> cambios en %HbA<sub>1c</sub> respecto al basal (semana 24)</p> <p><b>Variables secundarias:</b> % pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%, % pacientes que reducen HbA<sub>1c</sub> al menos un 0,5%, cambios de GPA y en glucosa postprandrial respecto a los valores basales, % pacientes con terapia de rescate</p> <p><b>Seguridad</b><br/>Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos</p> | <p><b>Cambio en %HbA<sub>1c</sub> frente a placebo (semana 24) con una HbA<sub>1c</sub> basal media de 8,1%</b><br/>-LIN 5 + MET: -0,64%<br/>IC 95% (-0,78 a -0,50) (p&lt;0,0001)</p> <p><b>% Pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b><br/>-LIN 5 + MET: 26%<br/>-PLB + MET: 9%<br/>OR=4,4 IC95%: 2,4 a 8,0 (p&lt;0,0001)</p> <p><b>% Pacientes con una reducción en HbA<sub>1c</sub> ≥0,5%</b><br/>-LIN 5 + MET: 50%<br/>-PLB + MET: 22%<br/>OR=3,8 IC95%: 2,5 a 5,7 (p&lt;0,0001)</p> <p><b>Reducción en los niveles GPA, dif. entre grupos:</b><br/>LIN 5 + MET: -1,2 mmol/l (p&lt;0,0001)</p> <p><b>Reducción en la glucosa postprandrial, dif. entre grupos:</b><br/>LIN 5 + MET: -3,7mmol/l (p&lt;0,0001)</p> <p><b>% Pacientes con terapia de rescate:</b><br/>LIN 5 + MET: 8%<br/>PLB + MET: 19%<br/>OR= 0,28 p&lt;0,0001</p> <p><b>%EA graves:</b><br/>LIN 5 + MET: 2,1%<br/>PLB + MET: 1,1%</p> <p><b>%EA relacionados con el tratamiento:</b><br/>LIN 5 + MET: 6,9%<br/>PLB + MET: 10,7%</p> <p><b>EA más frecuente (≥2):</b><br/>-Nasofaringitis: LIN 5 + MET: 5,2% frente a PLB + MET: 5,1%<br/>-Gripe: LIN 5 + MET: 3,4% frente a PLB + MET: 2,8%<br/>-Infecciones respiratorias: LIN 5 + MET: 2,9% frente a PLB + MET: 2,3%</p> <p><b>%Hipoglucemia</b><br/>LIN 5 + MET: 0,6%<br/>PLB + MET: 2,8%</p> <p><b>%Abandonos por EA</b><br/>LIN 5 + MET: 1,5% (8 pacientes)<br/>PLB + MET: 1,7% (3 pacientes)</p> | <p>-Debido a la diferente respuesta al placebo de los pacientes asiáticos (20,9%) respecto a la caucásicos (76,1%) incluidos en el estudio, el cambio en %HbA<sub>1c</sub> 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 clínica<sup>2</sup>.</p> <p>-Terapia de rescate con sulfonilurea si :<br/>G&gt;13,3 mmol/l en las primeras 12 semanas<br/>G&gt;11,1 mmol/l a partir de la semana 12</p> <p>No se observaron diferencias significativas en el peso corporal en los dos grupos.</p> | <p><b>Total: 3</b></p> <p>-Aleatorizado: 1<br/>-Doble ciego: 1<br/>-Pérdidas: 1<br/>-Aleat. apropiada: 0<br/>-Enmascaram.: 0</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)  |
|---|---|---|---|---|--|---|
| <p><b>1218.23</b></p> <p>Forst T et al. Diabet Met 2010;27:1409-1419</p> <p>(ref 13)</p> <p>Financiado por Boehringer Ingelheim</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un brazo abierto con glimepirida.</p> <p><b>Duración: 12 semanas</b></p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad de <b>linagliptina a dosis de 1mg, 5mg y 10 mg en combinación con metformina</b> en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p> | <p><b>N=333</b> pacientes con <b>DM2</b> aleatorizados (1:1.1:1:1) (HbA<sub>1c</sub>: 7-10%, media 8,3%)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b><br/>21 a 75 años<br/>IMC≤40kg/m<sup>2</sup><br/>En tratamiento con metformina o con metformina más otro ADO sin modificación de dosis en las 10 semanas previas.</p> <p>Pacientes estaban con metformina en monoterapia, (HbA<sub>1c</sub>: 7,5-10%). Se añadió placebo las 2 últimas semanas previas a la aleatorización.<br/>Pacientes estaban con metformina + ADO, (HbA<sub>1c</sub>: 7-9%). Se suspendió el ADO 6 semanas previas a la aleatorización, las 2 últimas semanas se añadió placebo.</p> <p><b>5 grupos:</b><br/><i>4 grupos de tratamiento (doble ciego)</i><br/>-<b>LIN 1 + MET:</b> Linagliptina 1 mg/día + Metformina (n=65)<br/>-<b>LIN 5 + MET:</b> Linagliptina 5 mg/día + Metformina (n=66)<br/>-<b>LIN 10 + MET:</b> Linagliptina 10 mg/día + Metformina (n=66)<br/>-<b>PLB + MET:</b> Placebo + Metformina (n=71)</p> <p><i>1 grupo tratamiento (abierto)</i><br/>-<b>GMP + MET:</b> Glimepirida 1 a 3 mg/día + Metformina (n=65)<br/>Los pacientes aleatorizados en este grupo tomaron glimepirida 1mg durante 4 semanas y después se modificaba la dosis (dosis máxima 3 mg).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b><br/>Enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular o ataque isquémico transitorio (en los 6 meses previos), tratamiento con rosiglitazona o pioglitazona en los 6 meses previos o con insulina en los 3 meses previos, niveles de glucemia plásmatica en ayunas &gt; 13,3 mmol/ (medida en dos días separados).</p> | <p><b>Eficacia</b><br/><b>Variable principal:</b> cambios en %HbA<sub>1c</sub> respecto al basal (semana 12)</p> <p><b>Variables secundarias:</b><br/>% pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%, % pacientes que reducen HbA<sub>1c</sub> al menos un 0,5%, cambios de GPA respecto a los valores basales</p> <p><b>Seguridad</b><br/>Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos</p> | <p><b>Cambio en %HbA<sub>1c</sub> frente a placebo (semana 12) con una HbA<sub>1c</sub> basal media de 8,3%</b><br/>-LIN 1+MET:-0,40% (±0,14) (p=0,006)<br/>-LIN 5+MET:-0,73% (±0,14) (p&lt;0,001)<br/>-LIN 10+MET:-0,67%(±0,14)(p&lt;0,001)<br/>-GMP + MET: -0,93% (p&lt;0,0001)</p> <p><b>% Pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b><br/>-LIN 1 + MET: 15%<br/>-LIN 5 + MET: 15%<br/>-LIN 10 + MET: 21%<br/>-PLB + MET: 1,4%</p> <p><b>% Pacientes con una reducción en HbA<sub>1c</sub> ≥0,5%</b><br/>-Grupos con Linagliptina + Metformina: 43,8% a 53,2%<br/>-PLB + MET: 19%</p> <p><b>%EA graves:</b><br/>LIN 1 + MET: 5%<br/>LIN 5 + MET: 2%<br/>LIN 10 + MET: 6%<br/>PLB + MET: 1%<br/>GMP + MET: 2%</p> <p><b>EA más frecuente (≥2):</b><br/>-<i>Nasofaringitis:</i> LIN 1 + MET (6%), LIN 5 + MET (8%), LIN 10 + MET (8%), GMP + MET (6%), PLB + MET (10%)<br/>-<i>Diarrea:</i> LIN 1 + MET (2%), LIN 5 + MET (3%), LIN 10 + MET (3%), GMP + MET (5%), PLB + MET (4%)</p> <p><b>%Hipoglucemia</b><br/>Grupos Linagliptina + MET: 0%<br/>PLB + MET: 0%<br/>GMP + MET: 4,6%</p> <p><b>%Abandonos por EA</b><br/>LIN 1 + MET: 9%<br/>LIN 5 + MET: 5%<br/>LIN 10 + MET: 3%<br/>PLB + MET: 3%<br/>GMP + MET: 5%</p> | <p>Variaciones en el peso corporal en los grupos:<br/>-LIN 1 + MET: -0,15 kg<br/>-LIN 5 + MET: -0,57 kg<br/>-LIN 10 + MET: -1,27 kg<br/>-PLB + MET: -0,84 kg<br/>-GMP + MET: 0,73 kg</p> | <p><b>Total: 3</b></p> <p>-Aleatorizado: 1<br/>-Doble ciego: 1<br/>-Pérdidas: 1<br/>-Aleat. apropiada:0<br/>-Enmascaram.: 0</p> |

| Referencia (Autor, publicación)   | Tipo de estudio y objetivo  | Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)  | VARIABLES DE MEDIDA (end-point)   | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)  | Comentarios   | Calidad del estudio (escala Jadad)   |
|---|---|--|---|---|---|--|
| <p><b>1218.15 EC Pivotal</b></p> <p>Gomis R et al. Diabetes Obes Metab 2011;13:653-61</p> <p>(ref 7)</p> <p>Financiado por Boehringer Ingelheim</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p><b>Duración: 24 semanas</b></p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad de <b>linagliptina en combinación con pioglitazona</b> en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p> | <p><b>N=389</b> pacientes con <b>DM2</b> aleatorizados (2:1) (HbA<sub>1c</sub>: 7,5-11%; media 8,59%)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b><br/>18 a 80 años<br/>IMC≤40kg/m<sup>2</sup><br/>En tratamiento o no con antidiabético oral (ADO).</p> <p>Pacientes estaban sin ADO, (HbA<sub>1c</sub>: 7,5-11%). Se añadió placebo las 2 últimas semanas previas a la aleatorización. Pacientes estaban con ADO, (HbA<sub>1c</sub>: 7-9,5%). Se suspendió el ADO durante 4 semanas y se añadió placebo durante 2 semanas.<br/>50% Pacientes sin ADO<br/>31,8% Pacientes tomaban un ADO y el 18,4% tomaban ≥ 2 ADO</p> <p><b>2 grupos:</b><br/><b>-LIN 5 + PIO:</b> Linagliptina 5 mg/día + Pioglitazona 30mg/día (n=259)<br/><b>-PLB + PIO:</b> Placebo + Pioglitazona 30mg/día (n=130)</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b><br/>Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o cetoacidosis diabética (en los 6 meses previos), insuficiencia hepática o renal, hipersensibilidad o alergia los medicamentos en estudio o los excipientes, tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-1, insulina, o medicamentos antiobesidad (en los 3 meses previos), mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y pacientes con glucosa plasmática en ayunas &gt;13,3 mmol/l (240 mg/dl) en el reclutamiento.</p> | <p><b>Eficacia</b><br/><b>Variable principal:</b> cambios en %HbA<sub>1c</sub> respecto al basal (semana 24)</p> <p><b>Variables secundarias:</b> % pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%, % pacientes que reducen HbA<sub>1c</sub> al menos un 0,5%, cambios de GPA respecto a los valores basales, % pacientes con terapia de rescate</p> <p><b>Seguridad</b><br/>Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos</p> | <p><b>Cambio en %HbA<sub>1c</sub> frente a placebo (semana 24) con una HbA<sub>1c</sub> basal media de 8,59%</b><br/>-LIN 5 + PIO: -0,51%<br/>IC 95% (-0,71 a -0,30) (p&lt;0,0001)</p> <p><b>% Pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b><br/>-LIN 5 + PIO: 42,9%<br/>-PLB + PIO: 30,5%<br/>OR=2,1 IC95%: 1,3 a 3,5 (p&lt;0,0051)</p> <p><b>% Pacientes con una reducción en HbA<sub>1c</sub> ≥0,5%</b><br/>-LIN 5 + PIO: 75%<br/>-PLB + PIO: 50,8%<br/>OR=3,8 IC95%: 2,3 a 6,45 (p&lt;0,0001)</p> <p><b>Reducción en los niveles GPA, dif. entre grupos:</b><br/>LIN 5 + PIO: -0,8 mmol/l<br/>IC 95% (-1,2 a -0,4) (p&lt;0,0001)</p> <p><b>% Pacientes con terapia de rescate:</b><br/>LIN 5 + PIO: 7,9%<br/>PLB + PIO: 14,1%<br/>OR=0,45 IC95%:0,21 a 0,95 p=0,035</p> <p><b>%EA relacionados con el tratamiento:</b><br/>LIN 5 + PIO: 6,2%<br/>PLB + PIO: 4,6%</p> <p><b>% EA:</b><br/>-Aumento de peso: LIN 5 + PIO: 2,3% frente a PLB + PIO: 0,8%</p> <p><b>%Hipoglucemia</b><br/>LIN 5 + PIO: 1,2%<br/>PLB + PIO: 0%</p> <p><b>%Abandonos por EA</b><br/>LIN 5 + PIO: 1,5% (4 pacientes)<br/>PLB + PIO: 4,6% (6 pacientes)</p> | <p>-Debido a la diferente respuesta al placebo de los pacientes asiáticos (24,9%) respecto a la caucásicos (74,6%) incluidos en el estudio, el cambio en %HbA<sub>1c</sub> frente a placebo a las 24 semanas fue superior en los asiáticos (-0,91%) que en los caucásicos (-0,37%), el efecto observado en los pacientes europeos no se considera clínicamente relevante<sup>2</sup>.</p> <p>-Terapia de rescate con metformina u otro ADO si :<br/>G&gt;13,3 mmol/l en las primeras 12 semanas<br/>G&gt;11,1 mmol/l a partir de la semana 12</p> <p><b>Se observó un aumento de peso:</b><br/>LIN 5 + PIO: 2,3 kg<br/>PLB + PIO: 1,2 kg<br/><b>Diferencia de peso entre ambos grupos:</b> 1,1 kg<br/>IC95%: 0,2 a 2,0 (p=0,014)</p> <p>Se desconoce el mecanismo por el que linagliptina potencia el efecto de ganancia de peso de pioglitazona.</p> | <p><b>Total: 5</b></p> <p>-Aleatorizado: 1<br/>-Doble ciego: 1<br/>-Pérdidas: 1<br/>-Aleat. apropiada: 1<br/>-Enmascaram.: 1</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><b>1218.18 EC Pivotal</b></p> <p>Owens DR et al. Diabet Med 2011;28:1352-1361</p> <p>(ref 6)</p> <p>Financiado por Boehringer Ingelheim</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p><b>Duración: 24 semanas</b></p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad de <b>linagliptina en combinación con metformina + sulfonilurea</b> en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico</p> | <p><b>N=1058</b> pacientes con <b>DM2</b> aleatorizados (3:1) (HbA<sub>1c</sub>: 7-10%, media 8,1%)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b><br/>18 a 80 años<br/>IMC≤40kg/m<sup>2</sup><br/>En tratamiento con dosis estable durante al menos 10 semanas previas a la aleatorización de la combinación: metformina (≥1500mg/día o máxima dosis tolerada) + sulfonilurea (dosis máxima tolerada).</p> <p>Se añadió placebo las 2 últimas semanas previas a la aleatorización.</p> <p><b>2 grupos:</b><br/>-<b>LIN 5 + MET + SFU:</b> Linagliptina 5 mg/día + Metformina ≥ 1500mg/día + Sulfonilurea (n=793)<br/>-<b>PLB + MET + SFU:</b> Placebo + Metformina ≥ 1500mg/día + Sulfonilurea (n=265)</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b><br/>Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (en los 6 meses previos), insuficiencia hepática o renal, acidosis metabólica aguda o crónica, intolerancia a la galactosa, tratamiento con rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-1, insulina, o medicamentos antiobesidad (en los 3 meses previos), mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.</p> | <p><b>Eficacia</b><br/><b>Variable principal:</b> cambios en %HbA<sub>1c</sub> respecto al placebo (semana 24)</p> <p><b>Variables secundarias:</b> % pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% o &lt;6,5%, % pacientes que reducen HbA<sub>1c</sub> al menos un 0,5%, cambios de GPA respecto a los valores basales, % pacientes con terapia de rescate</p> <p><b>Seguridad</b><br/>Aparición de EA relacionados con el tratamiento, abandonos</p> | <p><b>Cambio en %HbA<sub>1c</sub> frente a placebo (semana 24) con una HbA<sub>1c</sub> basal media de 8,1%</b><br/>-LIN 5 + MET + SFU: -0,62%<br/>IC 95% (-0,73 a -0,50) (p&lt;0,0001)</p> <p><b>% Pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b><br/>-LIN 5 + MET + SFU: 29,2%<br/>-PLB + MET + SFU: 8,1%<br/>OR=5,5 (p&lt;0,0001)</p> <p><b>% Pacientes con una reducción en HbA<sub>1c</sub> ≥0,5%</b><br/>-LIN 5 + MET + SFU: 58,2%<br/>-PLB + MET + SFU: 30,2%</p> <p><b>Reducción en los niveles GPA, dif. entre grupos:</b><br/>LIN 5 + MET + SFU: -0,7 mmol/l<br/>IC95% : -1,0 a -0,4 (p&lt;0,0001)</p> <p><b>% Pacientes con terapia de rescate:</b><br/>LIN 5 + MET + SFU: 5,4%<br/>PLB + MET + SFU: 13%<br/>OR=0,361 (p&gt;0,0001)</p> <p><b>%EA graves:</b><br/>LIN 5 + MET + SFU: 3,2%<br/>PLB + MET + SFU: 3,8%</p> <p><b>%EA relacionados con el tratamiento:</b><br/>LIN 5 + MET + SFU: 17,9%<br/>PLB + MET + SFU: 11,4%</p> <p><b>EA más frecuente (≥ 2):</b><br/>-Nasofaringitis: LIN 5 + MET + SFU: 5,2% frente a PLB + MET + SFU: 4,6%<br/>-Artralgia: LIN 5 + MET + SFU: 2,7% frente a PLB + MET + SFU: 1,5%</p> <p><b>%Hipoglucemia</b><br/>LIN 5 + MET + SFU: 22,7%<br/>PLB + MET + SFU: 14,8%<br/>OR=1,64 IC95%:1,14 a 2,38 (p=0,0083)</p> <p><b>%Abandonos por EA</b><br/>LIN 5 + MET + SFU: 2,9%<br/>PLB + MET + SFU: 1,9%</p> | <p><b>-Análisis por protocolo</b> (n=935)</p> <p>-Terapia de rescate con pioglitazona (a excepción de Canadá que fue con insulina) si : G&gt;13,3 mmol/l en las primeras 12 semanas<br/>G&gt;11,1 mmol/l a partir de la semana 12</p> <p>No se observaron diferencias significativas en el peso corporal en los dos grupos.</p> | <p><b>Total: 3</b></p> <p>-Aleatorizado: 1<br/>-Doble ciego: 1<br/>-Pérdidas: 1<br/>-Aleat. apropiada:0<br/>-Enmascaram.: 0</p> |

| Referencia (Autor, publicación)  | Tipo de estudio y objetivo   | Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)   | Variables de medida (end-point)  | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)  | Comentarios  | Calidad del estudio (escala Jadad)   |
|--|--|---|--|---|--|--|
| <p><b>1218.20</b></p> <p>Gallwitz B et al. Lancet 2012; 380(9840): 475-483</p> <p>(ref 14)</p> <p>Financiado por Boehr Ingelheim</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, <b>de no-inferioridad</b></p> <p><b>Duración: 2 años</b></p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar en términos de no inferioridad la eficacia y seguridad de <b>linagliptina + metformina</b> frente a <b>glimepirida+ metformina</b> en pacientes con DM2 e inadecuado control glucémico con metformina</p> <p><u>Margen de no inferioridad predefinido: 0,35%</u></p> | <p><b>N=1552</b> pacientes con <b>DM2</b> aleatorizados (1:1) (HbA<sub>1c</sub>: 6,5-10%)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b><br/>18 a 80 años<br/>IMC≤40kg/m<sup>2</sup><br/>En tratamiento con dosis estable de metformina (≥1500mg/día o máxima dosis tolerada &lt;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<br/><b>LIN 5 + MET y GMP+MET</b><br/>Monoterapia: 70% 71%<br/>Terapia doble: 30% 29%</p> <p><b>2 grupos:</b><br/>-<b>LIN 5 + MET:</b> Linagliptina 5 mg/día + Metformina ≥ 1500mg/día (n=777)<br/>-<b>GMP + MET:</b> Glimepirida (1mg a 4mg) + Metformina ≥ 1500mg/día (n=775)<br/>Dosis inicial de GMP 1mg/día, incrementos de 1mg en intervalos de 4 semanas durante las primeras 12 semanas (dosis máxima 4mg). Si la GPA&gt;6,1mmol/l se aumentaba dosis de GMP y en cualquier momento podía reducirse la dosis para prevenir hipoglucemias recurrentes.</p> <p><u>Niveles de HbA<sub>1c</sub> basales en los 2 grupos LIN 5 + MET y GMP+MET</u><br/>HbA<sub>1c</sub>&lt;7%: 23%; 21%<br/>HbA<sub>1c</sub>≥7 &lt;8%: 42%; 46%<br/>HbA<sub>1c</sub>≥8 &lt;9%: 27% 23%<br/>HbA<sub>1c</sub>≥9%: 9% 10%</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b><br/>Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular 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><b>Eficacia</b><br/><b>Variable principal:</b> cambios en %HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal (semana 104)</p> <p><b>Variables secundarias:</b> Episodios hipoglucémicos, cambios en el peso</p> <p><b>Otras variables secundarias:</b> %pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% o &lt;6,5%, cambios de GPA respecto a los valores basales, % pacientes con terapia de rescate</p> | <p><b>-Análisis por protocolo</b><br/><b>Cambio %HbA<sub>1c</sub> respecto al basal</b><br/>-LIN 5 + MET: -0,35%<br/>-GMP + MET: -0,53%<br/><b>Diferencia LIN 5+MET frente a GMP+MET</b> 0,17%<br/>IC 97,5% (0,07 a 0,28) (p=0,0001)</p> <p><b>-Análisis por intención de tratar</b><br/><b>Cambio %HbA<sub>1c</sub> respecto al basal</b><br/>-LIN 5 + MET: -0,16%<br/>-GMP + MET: -0,36%<br/><b>Diferencia LIN 5+MET frente a GMP+MET</b> 0,20%<br/>IC 97,5% (0,09 a 0,30) (p=0,0004)</p> <p><b>% Pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b><br/>-LIN 5 + MET: 30%<br/>-GMP + MET: 35%</p> <p><b>% Pacientes con HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5%</b><br/>-LIN 5 + MET: 12%<br/>-GMP + MET: 16%</p> <p><b>Reducción en los niveles GPA:</b><br/>LIN 5 + MET:-0,13 mmol/l<br/>GMP + MET: -0,48 mmol/l</p> <p><b>Dif GPA entre grupos:</b> 0,35mmol/l<br/>IC95%: 0,14 a 0,57 (p&lt;0,0012)</p> <p><b>% Pacientes con terapia de rescate:</b><br/>LIN 5 + MET: 25%<br/>GMP + MET: 21%<br/>P=0,117</p> <p><b>Cambio de peso respecto al basal:</b><br/>LIN 5 + MET: -1,4 kg<br/>GMP + MET: 1,3 kg</p> <p><b>Diferencia de peso entre ambos tratamientos:</b><br/>-2,7 kg (IC95%: -3,2 a -2,2) p&lt;0,0001</p> <p><b>%Hipoglucemia:</b><br/>LIN 5 + MET: 7%<br/>GMP + MET: 36%<br/>(p&lt;0,0001)</p> | <p><b>-Análisis por protocolo</b> (n=935)<br/>El porcentaje de pacientes excluidos es 39,7% (617).</p> <p><b>-Análisis por intención de tratar</b> (n=1519) en todos los pacientes que tomaron una dosis del fármaco y tenían una medida basal de HbA<sub>1c</sub> y otra posterior.</p> <p>-Terapia de rescate con pioglitazona si : GPA&gt;13,3 mmol/l en cualquier visita ó HbA<sub>1c</sub> &gt;8,5% a partir de la semana 28 hasta la 104</p> | <p><b>Total: 5</b></p> <p>-Aleatorizado: 1<br/>-Doble ciego: 1<br/>-Pérdidas: 1<br/>-Aleat. apropiada:1<br/>-Enmascaram.:1</p> |

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

| Referencia<br>(Autor,<br>publicación)   | Tipo de estudio y<br>objetivo   | Población estudiada y Pauta de<br>tratamiento<br>(Criterios de inclusión/exclusión)  | Variables de medida<br>(end-point)  | Resultados<br>(tamaño del efecto/ valores p/<br>intervalos de confianza)  | Comentarios  | Calidad del<br>estudio<br>(escala Jadad)   |
|---|---|--|---|---|--|--|
| Haak T et al.<br>Diabetes Obes<br>Metab<br>2012;14:565-<br>574<br><br>(ref 15)<br><br>Financiado por<br>Boehring<br>Ingelheim | Ensayo clínico<br>aleatorizado, doble ciego,<br>controlado con placebo<br><br><b>Duración: 24 semanas</b><br><br><b>Objetivo:</b> Evaluar la<br>eficacia y seguridad de la<br>terapia inicial de<br>combinación <b>linagliptina</b><br><b>+ metformina</b> en<br>pacientes con DM2 e<br>inadecuado control<br>glucémico | <b>N=791</b> pacientes con <b>DM2</b> aleatorizados<br>(2:2:2:2:2:1)<br>(HbA <sub>1c</sub> : 7-10%; media 8,7%)<br><b>Criterios de inclusión:</b><br>18 a 80 años, IMC≤40kg/m <sup>2</sup><br>47,5% Pacientes estaban sin ADO, (HbA <sub>1c</sub> :<br>≥7,5% y <11%). Se añadió placebo las 2<br>últimas semanas previas a la<br>aleatorización.<br>52,5% Pacientes estaban con un ADO,<br>(HbA <sub>1c</sub> : >7% y ≤10,5%). Se suspendió el<br>ADO durante 4 semanas y se añadió<br>placebo durante 2 semanas.<br>Pacientes con HbA <sub>1c</sub> basal ≥11% no se<br>aleatorizaron y se incluyeron en el grupo<br>de tratamiento en fase abierta<br><br><b>6 grupos en fase doble ciego:</b><br><b>-LIN 2,5 + MET 500:</b> (Linagliptina 2,5mg +<br>Metformina 500mg) 2 veces al día (n=143)<br><b>-LIN 2,5 + MET 1000:</b> (Linagliptina 2,5mg +<br>Metformina 1000mg) 2 veces al día(n=143)<br><b>-LIN 5:</b> Linagliptina 5 mg/día (n=142)<br><b>-MET 500:</b> Metformina 500 mg 2 veces al<br>día (n=144)<br><b>-MET 1000:</b> Metformina 1000mg 2 veces al<br>día (n=147)<br><b>-PLB:</b> Placebo (n=72)<br><b>1 grupo en fase abierta</b><br><b>-(A) LIN 2,5 + MET 1000:</b> (Linagliptina<br>2,5mg + Metformina 1000mg) 2 veces al<br>día (n=66)<br><br><b>Criterios de exclusión:</b><br>Infarto de miocardio, accidente cerebro<br>vascular o ataque isquémico transitorio (en<br>los 6 meses previos), insuficiencia cardiaca<br>congestiva aguda o inestable, insuficiencia<br>hepática o renal, alergia o hipersensibilidad<br>a los medicamentos en estudio o excipien-<br>tes, acidosis metabólica aguda o crónica,<br>intolerancia a la galactosa, tratamiento con<br>rosiglitazona, pioglitazona, análogos GLP-<br>1, insulina, o medicamentos antiobesidad,<br>alcoholismo o drogas de abuso (en los 3<br>meses previos), tratamiento con corticoes-<br>teroides sistémicos o cambios de dosis de<br>hormona tiroidea (en las 6 semanas<br>previas), bypass gástrico, mujeres<br>embarazadas o en periodo de lactancia. | <b>Eficacia</b><br><b>Variable principal:</b><br>cambios en %HbA <sub>1c</sub><br>respecto al basal<br>(semana 24)<br><br><b>Variables secundarias:</b><br>cambios de GPA<br>respecto a los valores<br>basales, % pacientes con<br>terapia de rescate | <b>Cambio en %HbA<sub>1c</sub> frente a placebo</b><br>-LIN 2,5 + MET 500: -1,3%<br>IC 95% (-1,6 a -1,1) (p<0,0001)<br>-LIN 2,5 + MET 1000: -1,7%<br>IC 95% (-2,0 a -1,4) (p<0,0001)<br>-LIN 5: -0,6%<br>IC 95% (-0,9 a -0,3) (p<0,0001)<br>-MET 500: -0,8%<br>IC 95% (-1,0 a -0,5) (p<0,0001)<br>-MET 1000: -1,2%<br>IC 95% (-1,5 a -0,9) (p<0,0001)<br><br><b>Cambio en %HbA<sub>1c</sub> de la<br/>combinación frente a monoterapia:</b><br>-LIN 2,5 + MET 500: -0,6%<br>IC 95% (-0,8 a -0,4) (p<0,0001)<br>respecto a MET 500<br>-LIN 2,5 + MET 500: -0,8%<br>IC 95% (-1,0 a -0,6) (p<0,0001)<br>respecto a LIN 2,5<br>-LIN 2,5 + MET 1000: -0,5%<br>IC 95% (-0,7 a -0,3) (p<0,0001)<br>respecto a MET 1000<br>-LIN 2,5 + MET 1000: -1,1%<br>IC 95% (-1,4 a -0,9) (p<0,0001)<br>respecto a LIN 2,5<br><br><b>Cambio niveles GPA frente a PLB:</b><br>-LIN 2,5 + MET 500: -2,4mmol/l<br>IC 95% (-3,1 a -1,7) (p<0,0001)<br>-LIN 2,5 + MET 1000: -3,3mmol/l<br>IC 95% (-4,0 a -2,6) (p<0,0001)<br>-LIN 5: -1,0mmol/l<br>IC 95% (-1,7 a -0,3) (p<0,0001)<br>-MET 500: -1,4mmol/l<br>IC 95% (-2,1 a -0,8) (p<0,0001)<br>-MET 1000: -2,3mmol/l<br>IC 95% (-3 a -1,7) (p<0,0001)<br><br><b>% Pacientes con terapia de rescate:</b><br>LIN 2,5 + MET 500: 7,3%<br>LIN 2,5 + MET 1000: 4,3%<br>LIN 5: 11,1%<br>MET 500: 13,5%<br>MET 1000: 8,0% | -Terapia de rescate con<br>sulfonilureas, glitazonas o<br>insulina | <b>Total: 3</b><br><br>-Aleatorizado: 1<br>-Doble ciego: 1<br>-Pérdidas: 1<br>-Aleat. propia: 0<br>-Enmascaram.: 0 |

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

