

INFORME  
D'AVALUACIÓ  
COMPARADA  
I DICTAMEN  
PHF-APC\*

N. 6/2013



# Linagliptina

**Indicació avaluada:** Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 per millorar el control glucèmic en adults: en monoteràpia quan metformina no és adequada i com a tractament en combinació amb metformina, amb metformina i una sulfonilurea o amb insulina

**COMPARADORS:** sulfonilurees, repaglinida, pioglitazona, gliptines

## Punts clau

- La linagliptina és el quart inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) disponible al mercat.
- Pot utilitzar-se en monoteràpia, en combinació amb metformina (doble teràpia), amb metformina més sulfonilurea (triple teràpia) i en combinació amb insulina. A diferència de la resta de gliptines disponibles, la linagliptina no està autoritzada en doble teràpia amb sulfonilurees, ni amb pioglitazona.
- No existeix evidència que la linagliptina ofereixi avantatges significatius respecte a altres gliptines en termes d'eficàcia i seguretat. La majoria dels assajos realitzats han estat enfront de placebo.
- La linagliptina ha demostrat reducció  $<0,7\%$  en el valor de l'hemoglobina glicosilada (HbA1c). No s'ha avaluat el seu efecte sobre la morbi-mortalitat.
- A diferència d'altres gliptines, no requereix ajust de dosi en insuficiència renal. Existeixen altres alternatives (algunes sulfonilurees, repaglinida, pioglitazona), amb eficàcia comparable que també estan indicades en pacients amb insuficiència renal.
- És necessari establir la seguretat de linagliptina a llarg termini, principalment en relació amb: els efectes sobre el sistema immunitari (derivats de la inhibició de l'enzim DPP-4), la possibilitat de desenvolupar pancreatitis i els efectes sobre la seguretat cardiovascular.

**Paraules clau:** gliptines, inhibidors dipeptidil peptidasa 4 (DDP4), diabetis mellitus tipus 2

### NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Trajenta® Boehringer Ingelheim Pharma GmbH 5 mg 30 comp

### CODI ATC

A10BH

### PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

### DATA D'AUTORITZACIÓ

Setembre 2011

### CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

### DATA D'AVALUACIÓ

Gener 2013

\* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

## Lloc en terapèutica

Les recomanacions actuals de les guies de pràctica clínica sobre el maneig de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2) <sup>(1,2)</sup> estableixen que la metformina és el tractament farmacològic d'elecció quan el control glucèmic és inadequat malgrat les mesures dietètiques i la pràctica d'exercici. En el cas de no aconseguir un bon control en monoteràpia s'ha d'afegir un segon fàrmac, sent les sulfonilurees el tractament d'elecció. Finalment, si la teràpia doble tampoc no aconsegueix els objectius de control glucèmic s'ha de plantejar l'addició d'un tercer fàrmac (pioglitazona, gliptines o anàleg de GLP1) o bé iniciar insulinització. Aquesta decisió ha de ser presa pel metge en funció de les característiques i preferències del pacient.

Actualment es disposa de quatre gliptines comercialitzades (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina i linagliptina). Totes elles comparteixen com a mecanisme d'acció la inhibició de l'enzim DPP-4. No es disposa de comparacions directes entre elles però els resultats dels assajos clínics disponibles apunten que presenten un perfil d'eficàcia i seguretat comparable. Els dubtes sobre els efectes a llarg termini sobre el sistema immunitari, derivats del mecanisme d'acció, són comuns a tot el grup.

Les gliptines poden ser considerades com de segona o tercera línia tant en monoteràpia com en tractament combinat per millorar el control glucèmic<sup>3</sup>. Les indicacions concretes de cadascuna d'elles difereixen sensiblement i per això han de ser considerades individualment. En general, podrien considerar-se en teràpia doble com a alternativa a les sulfonilurees quan aquestes estan contraindicades, no es toleren o el risc d'hipoglucèmia o guany de pes és elevat i en teràpia triple en combinació amb metformina i sulfonilurea si el guany de pes és rellevant<sup>(2)</sup>.

Establir el paper de la linagliptina en el tractament de la DM2 resulta difícil perquè les evidències disponibles enfront de fàrmacs més experimentats són encara limitades. No es coneixen els seus efectes sobre la morbiditat i mortalitat ja que en tots els assajos d'eficàcia de linagliptina la variable principal va ser la variació de l'HbA1c (variable intermèdia). No es disposa d'estudis amb un disseny adequat que comparin de manera directa la linagliptina amb altres antidiabètics orals (ADO).

La linagliptina no requereix ajust de dosi en cas d'insuficiència renal. Aquest avantatge és relatiu quan s'utilitza en tractament combinat ja que sempre s'ha d'afegir a un règim que inclogui metformina, fàrmac que està totalment contraindicat quan l'aclariment de creatinina (Clcr) <30 ml/min i s'ha d'usar amb precaució si Clcr<60ml/min. En el cas de monoteràpia, hi ha altres alternatives amb eficàcia similar (algunes sulfonilurees, repaglinida, pioglitazona) per a pacients amb insuficiència renal.

El perfil de seguretat a llarg termini de la linagliptina no està prou establert. És necessari establir-lo en relació amb els efectes derivats de la inhibició de l'enzim DPP-4, en especial els relacionats amb el sistema immunitari (infeccions, lesions cutànies, etc.). També es requereix conèixer els efectes sobre el risc cardiovascular i el risc de desenvolupar pancreatitis.

**Considerant que la linagliptina ha demostrat només una eficàcia modesta i que el seu perfil de seguretat a llarg termini és poc conegut, es recomana continuar utilitzant els ADO amb major experiència d'ús.**

# Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

## Indicacions aprovades<sup>4</sup>

En el tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2) per millorar el control glucèmic en adults:

Com a **monoteràpia**

- En pacients no controlats únicament amb dieta i exercici i en els quals la metformina no és adient a causa d'intolerància o està contraindicada a causa d'insuficiència renal.

Com a **tractament en combinació**

- En combinació amb metformina quan la dieta i l'exercici, junt amb la metformina sola, no proporcionin un control glucèmic adequat.
- En combinació amb una sulfonilurea i metformina quan la dieta i l'exercici, junt amb el tractament dual amb aquests medicaments, no proporcionin un control glucèmic adequat.
- En combinació amb insulina amb o sense metformina, quan aquests tractaments sols, amb dieta i exercici no proporcionin un control glucèmic adequat.

## Mecanisme d'acció<sup>4</sup>

La linagliptina inhibeix de manera reversible l'enzim DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4), responsable de la degradació de les hormones incretines GLP-1 (pèptid 1 similar a glucagó) i GIP (polipèptid insulinoatròpic dependent de la glucosa). Aquesta inhibició origina un augment dels nivells d'hormones incretines GLP-1 i

GIP, el que estimula la secreció d'insulina i redueix la de glucagó, de forma glucosa dependent.

## Dades farmacocinètiques<sup>4</sup>

La linagliptina s'absorbeix ràpidament després de l'administració oral, assolint la concentració plasmàtica màxima entre 1,5 i 2,5 hores després de la dosi. La biodisponibilitat absoluta de linagliptina és del 30%.

Aproximadament el 90% de la dosi s'excreta inalterada als excrements i el 5% en orina. El metabolisme es realitza principalment a través del citocrom CYP3A4. La semivida d'eliminació després de l'administració oral és de més de 200 hores, mentre que la semivida efectiva per a l'acumulació de linagliptina és d'aproximadament 12 hores.

## Posologia i forma d'administració<sup>4</sup>

La dosi de linagliptina és de 5 mg una vegada al dia.

Quan linagliptina s'afegeix a metformina, ha de mantenir-se la dosi de metformina i administrar linagliptina de forma concomitant.

En combinació amb una sulfonilurea o amb insulina pot considerar-se una dosi més baixa de la sulfonilurea o insulina per reduir el risc d'hipoglucèmia.

Pot prendre's amb o sense aliments a qualsevol hora del dia. Si s'oblida una dosi, aquesta s'ha de prendre quan el pacient se'n recordi. No prendre dues dosis el mateix dia.

## Dades d'eficàcia

L'informe públic d'avaluació de l'Agència Europea del Medicament (EMA)<sup>5,6</sup> va incloure quatre estudis pivotals, aleatoritzats, cegament doble, de 24 setmanes de durada i controlats amb placebo en pacients amb DM2, per a cadascuna de les indicacions avaluades: un en monoteràpia<sup>7</sup> i tres en teràpia combinada (amb metformina<sup>8</sup>, amb metformina més una sulfonilurea<sup>9</sup> i amb pioglitazona<sup>10</sup>). En tots els estudis, la variable

principal d'eficàcia va ser la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c respecte als valors basals (Taula 1, Annex I). L'informe d'avaluació de l'EMA inclou també 5 estudis de suport. En tots ells només s'han valorat variables intermèdies, per la qual cosa es desconeixen els efectes del tractament amb linagliptina a llarg termini sobre les complicacions de la DM2.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics pivotals inclosos a l'informe d'avaluació

Estudis	Disseny	Objectiu principal	Intervenció
1218.15	Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, controlat amb placebo	Avaluar l'eficàcia i seguretat de <b>linagliptina en combinació amb pioglitazona</b> en pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic	Aleatorització ràtio 2:1 a rebre linagliptina 5mg/dia + pioglitazona 30 mg/dia o placebo+pioglitazona 30 mg/dia
1218.16	Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, controlat amb placebo	Avaluar l'eficàcia i seguretat de <b>linagliptina en monoteràpia</b> en pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic	Aleatorització ràtio 2:1 a rebre linagliptina 5 mg/dia o placebo
1218.17	Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, controlat amb placebo	Avaluar l'eficàcia i seguretat de <b>linagliptina en combinació amb metformina</b> en pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic	Aleatorització ràtio 3:1 a rebre linagliptina 5 mg/dia + metformina $\geq 1.500$ mg/dia o placebo + metformina $\geq 1.500$ mg/dia
1218.18	Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, controlat amb placebo	Avaluar l'eficàcia i seguretat de <b>linagliptina en combinació amb metformina + sulfonilurea</b> en pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic	Aleatorització ràtio 3:1 a rebre linagliptina 5 mg/dia + metformina $\geq 1.500$ mg/dia + sulfonilurea o placebo + metformina $\geq 1.500$ mg/dia + sulfonilurea

### Eficàcia de linagliptina en monoteràpia

Es disposa d'un estudi pivotal<sup>7</sup> (1218.16), que va avaluar l'eficàcia i seguretat de linagliptina en monoteràpia en 503 pacients amb DM2 amb un nivell basal mitjà d'HbA1c de 8%, tractats o no prèviament amb un antidiabètic (a excepció de glitazones, insulina, anàlegs GLP-1). Els pacients inclosos van ser aleatoritzats (proporció 2:1) a rebre linagliptina a dosis de 5 mg/dia (n=336) o placebo (n=167). A les 24 setmanes es va observar una reducció estadísticament significativa en els nivells d'HbA1c en el grup amb linagliptina enfront de placebo (diferència del -0,69%, IC95%: -0,85 a -0,53; p<0,0001). A causa de diferències observades en la disminució d'HbA1c en el grup placebo, l'efecte del tractament amb linagliptina ajustat per placebo va ser més gran en els pacients asiàtics (-0,91%) que en els caucàsics (-0,52%)<sup>5</sup>, resultat al límit de la rellevància clínica (0,50%). Els resultats de les variables secundàries van ser consistents amb els observats en la variable principal.

En l'informe de l'EMA<sup>5</sup> també s'inclou un estudi de suport (no publicat, 1218.50) aleatoritzat, cegament doble, per avaluar l'eficàcia i seguretat de linagliptina 5 mg enfront de placebo (1a part, 18 setmanes) i enfront de glimepirida (2a part, 34 setmanes) en 227 pacients amb DM2, un nivell basal mitjà de l'HbA1c de 8% i intolerants a metformina (93% a causa d'intolerància gàstrica). En la setmana 18, la diferència mitjana en l'HbA1c entre el grup de linagliptina (n=151) enfront de placebo (n= 76) va ser de -0,57% (IC95%: -0,89 a -0,26). Igual que l'estudi principal, la mitjana de diferència ajustada per placebo va ser més gran en pacients asiàtics (-0,80%) que en els caucàsics

(-0,45%). En la segona part de l'estudi, els pacients assignats a placebo van passar a rebre glimepirida. Els resultats en la setmana 34 van mostrar una reducció del % HbA1c respecte al valor basal de -0,82% per a glimepirida i -0,44% per a linagliptina.

### Eficàcia de linagliptina en doble teràpia

**Combinació de linagliptina amb metformina:** En l'estudi pivotal (1218.17)<sup>8</sup> per avaluar l'eficàcia de linagliptina en combinació amb metformina, 701 pacients amb DM2 no controlats amb dosi de  $\geq 1.500$  mg de metformina van ser aleatoritzats (proporció 3:1) a rebre linagliptina 5 mg + metformina (n=524) o placebo + metformina (n=177). Es va observar una diferència en la disminució mitjana de l'HbA1c amb linagliptina respecte al grup placebo de -0,64% (IC95%: -0,78 a -0,50; p<0,0001). Els resultats ajustats per placebo van mostrar una major diferència en els pacients asiàtics (-0,73%) que en els caucàsics (-0,51%)<sup>5</sup>.

Adicionalment, es va realitzar un estudi de suport (1218.20)<sup>11</sup> enfront de comparador actiu amb disseny de no inferioritat, cegament doble i aleatoritzat, en 1.552 pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic amb metformina. Es va comparar el tractament combinat de linagliptina 5 mg/dia + metformina  $\geq 1.500$  mg (n=777) enfront de glimepirida 1 mg a 4 mg/dia + metformina  $\geq 1.500$  mg (n=775). El marge de no inferioritat predefinit per al límit superior de l'IC 97,5% de la diferència entre grups en el canvi mitjà ajustat dels nivells plasmàtics de l'HbA1c va ser  $\leq 0,35\%$ . Després de 104 setmanes de tractament hi va haver més abandonaments per falta d'eficàcia en el grup de linagliptina que en el de glimepirida (5,8% enfront de l'1,9%), per la qual cosa els grups no es-

taven equilibrats. En l'anàlisi per intenció de tractar la diferència entre ambdós grups va ser de 0,20% (IC97,5%: 0,09 a 0,30). Es va complir el criteri de no inferioritat encara que linagliptina va ser estadísticament inferior a glibemipirida. L'EMA<sup>5</sup> va considerar que el disseny de l'estudi no era adequat, perquè el criteri de no inferioritat no era l'apropiat, en ser massa ampli, tenint en compte els efectes del tractament observats amb linagliptina i glibemipirida.

**Combinació de linagliptina amb pioglitazona (indicació no aprovada):** Entre els estudis pivotals realitzats per a l'aprovació de linagliptina en tractament combinat s'inclou un estudi per a l'avaluació de l'eficàcia de linagliptina en combinació amb pioglitazona (1218.15)<sup>10</sup>. En aquest estudi 389 pacients amb DM2 van ser aleatoritzats (proporció 2:1) linagliptina 5 mg/dia + pioglitazona 30 mg/dia (n= 259) enfront de placebo + pioglitazona 30 mg/dia (n=130). El canvi en el percentatge d'HbA1c respecte al grup placebo va ser de -0,51% (IC95%: -0,71 a -0,30; p<0,0001). La diferent resposta en el canvi de l'HbA1c del grup placebo en els pacients asiàtics respecte a la dels europeus va suposar que la diferència en el percentatge d'HbA1c entre el grup de linagliptina respecte a placebo fos superior en els pacients asiàtics (-0,91%) que en els europeus (-0,37%). Considerant aquests resultats

d'eficàcia sense rellevància clínica en població europea i l'efecte additiu de linagliptina combinada amb pioglitazona en el guany de pes (diferència d'1,1kg entre ambdós grups, IC95%: 0,2 a 2), l'EMA<sup>5</sup> no va autoritzar aquesta combinació.

## Eficàcia de linagliptina en triple teràpia

### Combinació de linagliptina amb metformina i sulfonilurea

Es disposen de dades d'un estudi pivotal<sup>9</sup> (1218.18) que va incloure 1.058 pacients amb DM2 no controlats adequadament malgrat doble teràpia amb metformina + sulfonilurea. Els pacients van ser aleatoritzats en proporció 3:1 a rebre linagliptina 5 mg + metformina + sulfonilurea (n=793) o placebo + metformina +sulfonilurea (n=265). La diferència mitjana en la reducció de l'HbA1c entre el grup de linagliptina respecte al grup placebo va ser de -0,62% (IC95%: -0,73 a -0,50; p<0,0001). En aquest estudi també es va observar diferent resposta en el canvi de l'HbA1c del grup placebo en els pacients asiàtics respecte als caucàsics. La reducció en el percentatge d'HbA1c entre el grup linagliptina respecte al grup placebo va ser superior en els pacients asiàtics (-0,69%) respecte als caucàsics (-0,47%).

## Dades de seguretat

### Reaccions adverses

Per a l'avaluació de la seguretat, a l'informe de l'EMA es presenten els resultats de l'anàlisi conjunta dels estudis controlats amb placebo disponibles en el moment de l'avaluació<sup>5</sup>. Aquesta anàlisi inclou dades d'un total de 3.749 pacients.

La taxa d'abandonament per efectes adversos va ser major en pacients que van rebre placebo (n=1.183) en comparació amb 2.566 tractats amb linagliptina 5 mg (3,6% enfront de 2,3%). Encara que els percentatges de pacients amb esdeveniments adversos en aquesta població van ser comparables (53,8% per a placebo enfront 55,0% per a linagliptina), la incidència d'efectes adversos relacionats amb el fàrmac va ser més gran en el grup de linagliptina que en el grup control (10,4% enfront del 8,5%)<sup>5</sup>.

La reacció adversa relacionada amb el fàrmac notificada amb més freqüència va ser la hipoglucèmia (5% al grup linagliptina i 2,4% en el grup placebo). Cap de les hipoglucèmies no va ser classificada com a greu. En l'assaig de no inferioritat<sup>11</sup> enfront de glibemipirida, la incidència d'hipoglucèmia en el grup de linagliptina va ser del 7% enfront de 36% en el grup de glibemipirida. En l'assaig<sup>9</sup> de triple teràpia, la combinació linagliptina+metformina+sulfonilurea va mostrar un augment del risc d'hipoglucèmia respecte a sulfonilurea+metformina+placebo (22,7% enfront del 14,8%). La incidència d'hipoglucèmia augmenta quan s'administra junt amb una sulfonilurea.

En general, les reaccions adverses més freqüents van ser infeccions al tracte respiratori superior, nasofarin-



gitis, mal de cap i artràlgia. La relació de reaccions adverses amb la seva freqüència es detalla a l'Annex II.

Per completar l'avaluació de la seguretat de linagliptina, es va realitzar un estudi<sup>12</sup> d'extensió obert de 78 setmanes de durada que va incloure pacients procedents dels quatre assajos clínics pivotals<sup>7-10</sup>. El 14,3% dels pacients van tenir alguna reacció adversa relacionada amb el tractament. Les més freqüents van ser: hipoglucèmia 13,9%, nasofaringitis 10,7%, infeccions del tracte respiratori superior 8,3%, infecció urinària 5,2% i mal d'esquena 4,9%. La taxa de pancreatitis va ser del 0,2% (4 pacients). No es va observar modificació en el pes corporal.

Respecte als efectes de linagliptina sobre el risc cardiovascular, en una metanàlisi<sup>13</sup> de 8 assajos clínics en fase III amb 5.239 pacients amb DM2 la variable composta de valoració definida com l'aparició o el temps fins a la primera aparició de mort cardiovascular, infart de miocardi no mortal, ictus no mortal o hospitalització per angina de pit inestable, va ser significativament menor en linagliptina enfront dels controls (HR= 0,34 IC95%:0,16 a 0,70). La majoria dels esdeveniments van ser aportats per l'assaig de no inferioritat<sup>11</sup> que comparava linagliptina+metformina enfront de glibemipirida+metformina. Si s'exclou aquest estudi, no hi ha diferències significatives en el risc cardiovascular entre linagliptina i placebo. L'EMA ha sol·licitat l'estudi de la seguretat cardiovascular de la linagliptina en pacients d'alt risc.

La seguretat a llarg termini de la linagliptina és desconeguda. A més de les incretines, altres hormones gastrointestinals, neuropèptids, citocines i quimiocines són substrats de la DPP-4. Aquest enzim té un paper important en el sistema immunitari. Es desconeix si la inhibició d'aquesta activitat podria tenir efectes adversos a llarg termini.

La linagliptina no requereix ajust de dosi en cas d'insuficiència renal. Aquest avantatge és relatiu quan s'utilitza en tractament combinat ja que sempre s'ha d'afegir a un règim que inclogui metformina, fàrmac que està totalment contraindicat quan l'aclariment de creatinina (Clcr) <30 ml/min i s'ha d'usar amb precaució si Clcr<60ml/min. En el cas de monoteràpia, hi ha altres alternatives més adequades (algunes sulfonilurees, pioglitazona) per a pacients amb insuficiència renal.

En l'experiència postcomercialització amb les tres glip-tines autoritzades fins a aquest moment s'han recollit notificacions de pancreatitis aguda amb sitagliptina<sup>14</sup>, saxagliptina i vildagliptina, així com reaccions greus d'hipersensibilitat (anafilaxi, angioedema i malalties exfoliatives de la pell) amb sitagliptina i saxagliptina. Aquesta informació s'ha inclòs a la fitxa tècnica, i els pacients han de ser informats dels símptomes característics de la pancreatitis aguda com el dolor abdominal greu i persistent. Si hi ha sospita de pancreatitis o de reaccions d'hipersensibilitat s'ha d'interrompre el tractament.

### Contraindicacions<sup>4</sup>

Hipersensibilitat als principis actius o a algun dels excipients.

### Precaucions<sup>4</sup>

- No s'ha d'utilitzar en pacients amb diabetis mellitus tipus 1 ni en el tractament de la cetoacidosis diabètica.
- Hipoglucèmia: Quan es combina linagliptina amb sulfonilurea, la incidència d'hipoglucèmia va ser superior a la de placebo més una sulfonilurea. Es pot valorar una reducció de dosi de sulfonilurea.

### Interaccions amb aliments i medicaments<sup>4</sup>

- La linagliptina és un inhibidor de l'isoenzim CYP3A4 per un mecanisme d'inhibició competitiu de feble a moderat, però no inhibeix altres isoenzims CYP.
- La linagliptina és un substrat de la glicoproteïna-P (gp-P) i inhibeix el transport de digoxina facilitat per la gp-P de forma lleu.
- La linagliptina presenta un baix potencial d'interacció amb altres medicaments. No altera la farmacocinètica de metformina, glibenclàmida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptius orals de forma clínicament rellevant.
- Rifampicina: disminueix la concentració plasmàtica màxima de linagliptina (43,8%), per la qual cosa es preveu que la linagliptina en combinació amb inductors potents de la gp-P no aconsegueixi una eficàcia completa, especialment si aquests s'administren a llarg termini. No s'ha estudiat l'administració concomitant amb altres inductors potents de la gp-P i el CYP3A4 com carbamazepina, fenobarbital i fenitoïna.

## Utilització en grups especials<sup>4</sup>

**Pacients d'edat avançada:** No es necessita un ajust de dosi en funció de l'edat. Tanmateix, l'experiència clínica en pacients >80 anys és limitada.

**Pacients pediàtrics:** no s'ha establert encara la seguretat i eficàcia de la linagliptina en nens i adolescents. No hi ha dades disponibles.

**Insuficiència renal:** no es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal.

**Insuficiència hepàtica:** estudis farmacocinètics indiquen que no es requereix ajust de dosi en pacients

amb insuficiència hepàtica però no es disposa d'experiència clínica en aquests pacients i d'acord amb l'informe d'avaluació de l'EMA no pot recomanar-se el seu ús en aquest grup de pacients.

**Embaràs:** no s'ha estudiat l'ús de linagliptina en dones embarassades, per la qual cosa no s'ha d'utilitzar durant l'embaràs.

**Lactància:** no s'ha d'utilitzar.

## Costos

### Cost incremental

A la Taula 2 es presenten els costos del tractament amb linagliptina enfront de la resta de tractaments amb altres ADO disponibles. En el cas de les sulfonilurees s'han considerat tots els principis actius disponi-

bles. Per al grup de les gliptines, s'ha seleccionat sitagliptina, per ser la que explica amb major experiència d'ús i menor cost.

**Taula 2. Comparativa de cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2012**

	LINAGLIPTINA	SITAGLIPTINA	SULFONILUREES	PIOGLITAZONA	REPAGLINIDA
Presentació*	Trajenta® 5 mg	Januvia® 25 mg Januvia® 50 mg Januvia® 100 mg	Glibenclàmida, gliclazida, glimepirida, glibipizida, gliquidona, glisentida**	Pioglitazona EFG 15 mg Pioglitazona EFG 30 mg	Repaglinida EFG 0,5mg Repaglinida EFG 1 mg Repaglinida EFG 2 mg
Preu envàs***	59,95	13,99 27,97 111,9		39,37 60,2	3,12 5,6 11,19
Preu unitari	2,00	0,50 1,00 1,99	0,02-0,39	0,70 1,00	0,03 0,06 0,12
Posologia	5 mg/dia	25-100 mg/dia	-	15-30 mg/dia	0,5-16 mg/dia
Cost dia	2,00	0,50- 1,99	0,02-0,39	0,70- 1,00	0,03-0,96
Cost tractament anual	730	182,5-729,35	7,3-142,35	255,5-365	10,95-350,4
Cost incremental anual enfront dels comparadors de referència	0,65-547,5 enfront de sitagliptina 587,65-722,7 enfront de sulfonilurees 365-474,5 enfront de pioglitazona 379,6-719,05 enfront de repaglinida				

\* Januvia® 25 mg i 50 mg: 28 comprimits; Januvia® 100 mg: 56 comprimits; Pioglitazona EFG 15 mg i 30 mg: 56 comprimits; Repaglinida EFG 0,5 i 1 mg: 90 comprimits; Trajenta® 5 mg 30 comprimits;

\*\* S'han considerat les diferents presentacions disponibles de totes les sulfonilurees comercialitzades, dosi d'inici i dosi màxima i s'ha establert un rang de preus.

\*\*\* PVP IVA, consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), 05 de desembre 2012

## Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la Taula 3 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de linagliptina en el tractament de la DM2 en pacients adults.

**Taula 3: Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre linagliptina en la indicació avaluada**

INSTITUCIÓ	ÀMBIT	RECOMANACIÓ
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Regne Unit	No s'ha realitzat l'informe d'avaluació
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC)	Regió Midlands (UK)	No s'ha realitzat l'informe d'avaluació
Scottish Medicines Consortium	Escòcia	Es recomana el seu ús restringit a teràpia de combinació amb metformina en pacients en els quals la dieta més exercici i metformina en monoteràpia no aconsegueix un control adequat de la glucèmia i per als quals l'addició d'una sulfonilurea no és apropiada <sup>15</sup>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	Es recomana el seu ús únicament en el context de teràpia triple a afegir a metformina + sulfonilurea per a pacients en què l'ús d'insulina no sigui adient <sup>16</sup> .

## Conclusions de l'anàlisi comparativa

En monoteràpia els fàrmacs comparadors serien altres antidiabètics: sulfonilurees (1a línia), repaglinida, pioglitazona, gliptines.

En doble teràpia amb metformina els comparadors serien: sulfonilurea (1a línia), pioglitazona, i gliptines.

En triple teràpia amb metformina i una sulfonilurea, els comparadors serien: pioglitazona (1a línia), altres gliptines i insulina.

Les conclusions de l'anàlisi comparativa que donen lloc a la qualificació final de linagliptina es basen en la seva comparació amb el fàrmac de primera línia per a cadascuna de les indicacions avaluades.

### 1. Eficàcia

**Monoteràpia:** No hi ha comparacions directes en monoteràpia enfront d'altres antidiabètics. Els estudis enfront de placebo van mostrar diferències estadísticament significatives, però de discreta rellevància clínica, especialment en l'anàlisi ajustada per placebo en pacients caucàsics.

**Conclusió:** No conclouent

**Teràpia doble en combinació amb metformina:** Únicament es disposa d'un estudi de no inferioritat en combinació amb metformina enfront de comparador actiu (glimpirida). Els resultats d'aquest estudi van demostrar la no inferioritat entre els dos tractaments, encara que el grup de linagliptina va ser estadísticament inferior al grup de glimepirida. L'EMA<sup>2</sup> considera que el criteri de no inferioritat no era l'apropiat, en ser massa ampli, tenint en compte els efectes del tractament observats amb linagliptina i glimepirida.

No està autoritzada la indicació en el tractament de DM2 com a tractament en combinació amb pioglitazona, ni amb sulfonilurees.

**Conclusió:** No conclouent

**Teràpia triple en combinació amb metformina i sulfonilurea:** no es disposa de comparacions directes enfront d'un comparador actiu (per exemple: gliptines). Els estudis enfront de placebo van mostrar diferències estadísticament significatives, però de discreta rellevància clínica, especialment en l'anàlisi ajustada per placebo en pacients caucàsics.

**Conclusió:** No conclouent



## 2. Seguretat

El perfil de seguretat de linagliptina no està prou establert. No presenta efecte sobre el pes i la incidència d'hipoglucèmies és similar a placebo. És necessari establir la seva seguretat a llarg termini, en relació amb els efectes derivats de la inhibició de l'enzim DPP-4 relacionats amb el sistema immunitari (infeccions, reaccions d'hipersensibilitat, lesions cutànies, etc.), possibilitat de desenvolupar pancreatitis, així com la seva seguretat cardiovascular.

Sembla presentar un perfil de seguretat similar a la resta de gliptines.

**Conclusió:** No conclouent

## 3. Pauta

Administració una vegada al dia, pot administrar-se amb o sense aliments.

**Conclusió:** Similar a sulfonilurees, pioglitazona, gliptines. Superior a repaglinida.

## 4. Cost

**Cost:** similar al d'altres inhibidors de la DDP-4 o gliptines. Superior al de sulfonilurees, repaglinida i pioglitazona.

**Conclusió:** Superior

## Dictamen

### QUALIFICACIÓ

- |   |  |
|---|--|
| A | El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària |
| B | El seu ús és adequat en situacions concretes           |
| C | Existeixen alternatives terapèutiques més adequades    |

Considerant que la linagliptina ha demostrat només una eficàcia modesta i que el seu perfil de seguretat a llarg termini és poc conegut, es recomana continuar utilitzant els ADO amb major experiència d'ús.

# Annex I. Taules d'evidència

REFERÈNCIA (AUTOR, PUBLICACIÓ)	TIPUS D'ESTUDI I OBJECTIU	POBLACIÓ ESTUDIADA I PAUTA DE TRACTAMENT (CRITERIS D'INCLUSIÓ/EXCLUSIÓ)	VARIABLES DE MESURA (END-POINT)	RESULTATS (MIDA DE L'EFFECTE/VALORS PÀG./ INTERVALS DE CONFIANÇA)	COMENTARIS	QUALITAT DE L'ESTUDI (ESCALA JADAD)
1218.16 AC Pivotal Del Prato S et al. Diabetis Obes Metab 2011; 13: 258-267 (ref 4) Finançat per Boehringer Ingelheim	Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, controlat amb placebo <b>DURADA:</b> 24 setmanes <b>OBJECTIU:</b> Avaluar l'eficàcia i seguretat de linagliptina en monoteràpia en pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic	N=503 pacients amb DM2 aleatoritzats (2:1) (HbA <sub>1c</sub> : 7-10%; mitjana 8%) <b>CRITERIS D'INCLUSIÓ:</b> 18 a 80 anys ≤IMC 40kg/m <sup>2</sup> Sense tractament antidiabètic oral (ADO) o que hagin rebut ADO. L'ADO es va suspendre 6 setmanes prèvies a l'aleatorització. Pacients sense ADO (56,5%) (HbA <sub>1c</sub> : 6,5-9%) Pacients amb ADO (43,5%) (HbA <sub>1c</sub> : 7-10%) <b>2 GRUPS:</b> - LIN 5: Linagliptina 5 mg/dia (n=336) - PLB: Placebo (n=167) <b>CRITERIS D'EXCLUSIÓ:</b> Infart de miocardi, accident cerebrovascular o atac isquèmic transitori (en els 6 mesos previs), insuficiència hepàtica, tractament amb rosigitazona, pioglitazona, anàlegs GLP-1, insulina, sibutramina, rimonabant o orlistat (en els 3 mesos previs), tractament amb corticosteroides sistèmics o canvis de dosi d'hormona tiroide (en les 6 setmanes prèvies)	<b>EFICÀCIA</b> <b>VARIABLE PRINCIPAL:</b> canvis en %HbA <sub>1c</sub> respecte al basal (setmana 24) <b>VARIABLES SECUNDÀRIES:</b> % pacients amb HbA <sub>1c</sub> <7%, % pacients que redueixen HbA <sub>1c</sub> almenys un 0,5%, canvis de glucosa plasmàtica en dejú (GPD) i en glucosa postprandial respecte als valors basals <b>SEGURETAT</b> Aparició d'EA relacionats amb el tractament, abandonaments	Canvi en %HbA <sub>1c</sub> enfront placebo (setmana 24) amb una HbA <sub>1c</sub> basal mitjana de 8% - LIN 5: -0,69% IC 95% (-0,85 a -0,53) (p<0,0001) <b>% Pacients amb HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b> - LIN 5: 25,2% (77/306) - PLB: 11,6% (17/147) OR=2,9 (p=0,0006) <b>% Pacients amb una reducció en HbA<sub>1c</sub> ≥0,5%</b> - LIN 5: 47,1% - PLB: 19,0% OR=4,2 (p<0,0001) <b>Reducció en els nivells GPD, dif. entre grups:</b> - LIN 5: -1,3 mmol/l IC 95% (-1,7 a -0,9) (p<0,0001) <b>Reducció en la glucosa postprandial, dif. entre grups:</b> - LIN 5: -3,2mmol/l (p<0,0001) IC 95% (-4,6 a -1,9) <b>% Pacients amb teràpia de rescat:</b> - LIN 5: 10,2% - PLB: 20,9% <b>%EA greus:</b> - LIN 5: 4,2% - PLB: 3,0% <b>%EA relacionats amb el tractament:</b> - LIN 5: 5,1% - PLB: 3,6% <b>EA més freqüent (≥2):</b> - Mal de cap: LIN 5 2,7% enfront de PLB 1,2% - Hipertensió: LIN 5 3,6% enfront de PLB 1,2% - Mal d'esquena: LIN 5 2,7% enfront de PLB 1,8% <b>% Hipoglucèmia</b> - LIN 5: 0,3% (1 pacient) - PLB: 0,6% (1 pacient) <b>% Abandonaments per EA</b> - LIN 5: 1,2% (4 pacients) - PLB: 2,4% (4 pacients)	- A causa de la diferent resposta al placebo dels pacients asiàtics (46,1%) respecte a la dels caucàsics (53,7%) inclosos en l'estudi, el canvi en %HbA <sub>1c</sub> enfront placebo a les 24 setmanes va ser superior en els asiàtics (-0,91%) que en els caucàsics (-0,52%), dada al límit de la rellevància clínica En els diferents subgrups segons HbA <sub>1c</sub> basal els canvis en % HbA <sub>1c</sub> (setmana 24) van ser: - HbA <sub>1c</sub> basal <7,5% - LIN 5: -0,57% IC 95% (-0,85 a -0,30) - HbA <sub>1c</sub> basal (7,5% a <8%) - LIN 5: -0,55% IC 95% (-0,94 a -0,16) - HbA <sub>1c</sub> basal (8% a <9%) - LIN 5: -0,71% IC 95% (-1,0 a -0,42) - HbA <sub>1c</sub> basal ≥9% - LIN 5: -1,01% IC 95% (-1,42 a -0,60) - Teràpia de rescat amb metformina: No es van observar diferències significatives en el pes corporal en els dos grups	<b>Total: 4</b> - Aleatoritzat: 1 - Cegament doble: 1 - Pèrdues: 1 - Aleatorització apropiada: 1 - Emmascarament: 0

REFERÈNCIA (AUTOR, PUBLICACIÓ)	TIPUS D'ESTUDI I OBJECTIU	POBLACIÓ ESTUDIADA (CRITERIS D'INCLUSIÓ/EXCLUSIÓ)	VARIABLES DE MESURA (END-POINT)	RESULTATS (MIDA DE L'EFFECTE/ VALORS PÀG./ INTERVALS DE CONFIANÇA)	COMENTARIS
1218.17 AC Pivotal Taskinen MR et al. Diabetes 2011; 13: 65-74 (ref 5) Finançat per Boehringer Ingelheim	Assaig clínic aleatoritzat, cegament, doble, controlat amb placebo <b>DURADA:</b> 24 setmanes <b>OBJECTIU:</b> Avaluar l'eficàcia i seguretat de linagliptina en combinació amb metformina en pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic	N=701 pacients amb DM2 aleatoritzats (3:1 (HbA <sub>1c</sub> : 7-10%: mitjana 8,1%) <b>CRITERIS D'INCLUSIÓ:</b> 18 a 80 anys $\leq$ IMC40kg/m <sup>2</sup> En tractament amb dosi estable de metformina durant almenys 12 setmanes prèvies a l'aleatorització ( $\geq$ 1500 mg/dia o màxima dosi tolerada) i no més d'un altre antidiabètic oral (ADO) sense haver-lo modificat en les 10 setmanes prèvies. El 69% dels pacients estaven amb metformina en monoteràpia (HbA <sub>1c</sub> : 7-10%). Es va afegir placebo les 2 últimes setmanes prèvies a l'aleatorització. El 31% dels pacients estaven amb metformina + ADO (HbA <sub>1c</sub> : 6,5-9%). Es va suspendre l'ADO 6 setmanes prèvies a l'aleatorització, les 2 últimes setmanes es va afegir placebo	<b>EFICÀCIA</b> <b>VARIABLE PRINCIPAL:</b> canvis en %HbA <sub>1c</sub> respecte al basal (setmana 24) <b>VARIABLES SECUNDÀRIES:</b> % pacients amb HbA <sub>1c</sub> <7%, % pacients que redueixen HbA <sub>1c</sub> almenys un 0,5%, canvis de GPD i en glucosa postprandrial respecte als valors basals, % pacients amb teràpia de rescat <b>SEGURETAT</b> Aparició d'EA relacionats amb el tractament, abandonaments	Canvi en %HbA <sub>1c</sub> enfront de placebo (setmana 24) amb una HbA <sub>1c</sub> basal mitjana de 8,1% - LIN 5 + MET: -0,64% IC 95% (-0,78 a -0,50) (p<0,0001) <b>% Pacients amb HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b> - LIN 5 + MET: 26% - PLB + MET: 9% OR=4,4 IC95%: 2,4 a 8,0 (p<0,0001) <b>% Pacients amb una reducció en HbA<sub>1c</sub> <math>\geq</math>0,5%</b> - LIN 5 + MET: 50% - PLB + MET: 22% OR=3,8 IC95%: 2,5 a 5,7 (p<0,0001) <b>Reducció en els nivells GPD, dif. entre grups:</b> - LIN 5 + MET: -1,2 mmol/l (p<0,0001) <b>Reducció en la glucosa postprandrial, dif. entre grups:</b> - LIN 5 + MET: -3,7mmol/l (p<0,0001) <b>% Pacients amb teràpia de rescat:</b> - LIN 5 + MET: 8% - PLB + MET: 19% OR= 0,28 p<0,0001 <b>% EA greus:</b> - LIN 5 + MET: 2,1% - PLB + MET: 1,1% <b>% EA relacionats amb el tractament:</b> - LIN 5 + MET: 6,9% - PLB + MET: 10,7% <b>EA més freqüent (<math>\geq</math>2):</b> - Nasofaringitis: LIN 5 + MET: 5,2% enfront de PLB + MET: 5,1% - Grip: LIN 5 + MET: 3,4% enfront de PLB + MET: 2,8% - Infeccions respiratòries: LIN 5 + MET: 2,9% enfront de PLB + MET: 2,3% <b>% Hipoglucèmia</b> - LIN 5 + MET: 0,6% - PLB + MET: 2,8% <b>% Abandonaments per EA</b> - LIN 5 + MET: 1,5% (8 pacients) - PLB + MET: 1,7% (3 pacients)	- A causa de la diferent resposta al placebo dels pacients asiàtics (20,9%) respecte a la dels caucàsics (76,1%) inclosos en l'estudi, el canvi en %HbA <sub>1c</sub> enfront de placebo a les 24 setmanes va ser superior en els asiàtics (-0,73%) que en els caucàsics (-0,51%), dada al límit de la rellevància clínica? - Teràpia de rescat amb sulfonilurea si : G>13,3 mmol/l en les primeres 12 setmanes G>11,1 mmol/l a partir de la setmana 12 No es van observar diferències significatives en el pes corporal en els dos grups

REFERÈNCIA (AUTOR, PUBLICACIÓ)	TIPUS D'ESTUDI I OBJECTIU	POBLACIÓ ESTUDIADA I PAUTA DE TRACTAMENT (CRITERIS D'INCLUSIÓ/EXCLUSIÓ)	VARIABLES DE MESURA (END-POINT)	RESULTATS (MIDA DE L'EFFECTE/VALORS PÀG./INTERVALS DE CONFIANÇA)	COMENTARIS	QUALITAT DE L'ESTUDI (ESCALA JADAD)
1218.15 AC Pivotal Gomis R et al. Diabetis Obes Metab 2011; 13: 653-61 (ref 7) Finançat per Boehringer Ingelheim	Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, controlat amb placebo <b>DURADA:</b> <b>24 setmanes</b> <b>OBJECTIU:</b> Avaluar l'eficàcia i seguretat de linagliptina en combinació amb pioglitazona en pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic	<b>N=389</b> pacients amb <b>DM2</b> aleatoritzats (2:1) (HbA <sub>1c</sub> : 7,5-11%; mitjana> 8,59%) <b>CRITERIS D'INCLUSIÓ:</b> 18 a 80 anys ≤IMC40kg/m <sup>2</sup> En tractament o no amb antidiabètic oral (ADO) Pacients estaven sense ADO, (HbA <sub>1c</sub> : 7,5-11%). Es va afegir placebo les 2 últimes setmanes prèvies a l'aleatorització. Pacients estaven amb ADO, (HbA <sub>1c</sub> : 7-9,5%). Es va suspendre l'ADO durant 4 setmanes i es va afegir placebo durant 2 setmanes. 50% pacients sense ADO 31,8% pacients prenién un ADO i el 18,4% prenién≥ 2 ADO <b>2 GRUPS:</b> - LIN 5 + PIO: Linagliptina 5 mg/dia + Pioglitazona 30 mg/dia (n=259) - PLB + PIO: Placebo + Pioglitazona 30 mg/dia (n=130) <b>CRITERIS D'EXCLUSIÓ:</b> Infart de miocardi, accident cerebrovascular, atac isquèmic transitori o cetoacidosi diabètica (en els 6 mesos previs), insuficiència hepàtica o renal, hipersensibilitat o al·lèrgia als medicaments en estudi o als excipients, tractament amb rosiglitazona, pioglitazona, anàlegs GLP-1, insulina, o medicaments antiobesitat (en els 3 mesos previs), dones embarassades o en període de lactància i pacients amb glucosa plasmàtica en dejú >13,3 mmol/l (240 mg/dl) en el reclutament	<b>EFICÀCIA</b> <b>VARIABLE</b> <b>PRINCIPAL:</b> canvis en % HbA <sub>1c</sub> respecte al basal (setmana 24) <b>VARIABLES</b> <b>SECUNDÀRIES:</b> % pacients amb HbA <sub>1c</sub> <7%, % pacients que reduïxen HbA <sub>1c</sub> almenys un 0,5%, canvis de GPD respecte als valors basals, % pacients amb teràpia de rescat <b>SEGURETAT</b> Aparició d'EA relacionats amb el tractament, abandonaments	Canvi en %HbA <sub>1c</sub> enfront de placebo (setmana 24) amb una HbA <sub>1c</sub> basal mitjana de 8,59% - LIN 5 + PIO: -0,51% - IC 95% (-0,71 a -0,30) (p<0,0001) <b>% Pacients amb HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b> - LIN 5 + PIO: 42,9% - PLB + PIO: 30,5% OR=2,1 IC95%: 1,3 a 3,5 (p<0,0051) <b>% Pacients amb una reducció en HbA<sub>1c</sub></b> <b>≥0,5%</b> - LIN 5 + PIO: 75% - PLB + PIO: 50,8% OR=3,8 IC95%: 2,3 a 6,45 (p<0,0001) <b>Reducció en els nivells GPD, dif.</b> <b>entre grups:</b> - LIN 5 + PIO: -0,8 mmol/l - IC 95% (-1,2 a -0,4) (p<0,0001) <b>% Pacients amb teràpia de rescat:</b> - LIN 5 + PIO: 7,9% - PLB + PIO: 14,1% OR=0,45 IC95%:0,21 a 0,95 p=0,035 <b>% EA relacionats amb el tractament:</b> - LIN 5 + PIO: 6,2% - PLB + PIO: 4,6% <b>% EA:</b> - Augment de pes: LIN 5 + PIO: 2,3% enfront de PLB + PIO: 0,8% <b>% Hipoglucèmia</b> - LIN 5 + PIO: 1,2% - PLB + PIO: 0% <b>% Abandonaments per EA</b> - LIN 5 + PIO: 1,5% (4 pacients) - PLB + PIO: 4,6% (6 pacients)	- A causa de la diferent resposta al placebo dels pacients asiàtics (24,9%) respecte a la dels caucàsics (74,6%) inclosos en l'estudi, el canvi en %HbA <sub>1c</sub> enfront de placebo a les 24 setmanes va ser superior en els asiàtics (-0,91%) que en els caucàsics (-0,37%), l'efecte observat en els pacients europeus no es considera clínicament rellevant? - Teràpia de rescat amb metformina o un altre ADO si : G>13,3 mmol/l en les primeres 12 setmanes G>11,1 mmol/l a partir de la setmana 12 <b>Es va observar un</b> <b>augment de pes:</b> LIN 5 + PIO: 2,3 kg PLB + PIO: 1,2 kg <b>Diferència de pes entre</b> <b>ambdós grups:</b> 1,1 kg IC95%: 0,2 a 2,0 (p=0,014) Es desconeix el mecanisme pel qual linagliptina potencia l'efecte de guany de pes de pioglitazona	<b>Total: 5</b> - Aleatoritzat: 1 - Cegament doble: 1 - Pèrdues: 1 - Aleatorització apropiada: 1 - Emmascarament: 1

REFERÈNCIA (AUTOR, PUBLICACIÓ)	TIPUS D'ESTUDI I OBJECTIU	POBLACIÓ ESTUDIADA I PAUTA DE TRACTAMENT (CRITERIS D'INCLUSIÓ/EXCLUSIÓ)	VARIABLES DE MESURA (END-POINT)	RESULTATS (MIDA DE L'EFFECTE/VALORS PÀG./INTERVALS DE CONFIANÇA)	COMENTARIS	QUALITAT DE L'ESTUDI (ESCALA JADAD)
1218.18 AC Pivotal  Owens DR et al. Diabet Med 2011; 28: 1352-1361  (ref 6)  Finançat per Boehringer Ingelheim	Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, controlat amb placebo  <b>DURADA:</b> 24 setmanes  <b>OBJECTIU:</b> Avaluar l'eficàcia i seguretat de linagliptina en combinació amb metformina + sulfonilurea en pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic	<b>N=1058</b> pacients amb DM2 aleatoritzats (3:1) (HbA <sub>1c</sub> : 7-10%-10, mitjana > 8,1%) <b>CRITERIS D'INCLUSIÓ:</b> 18 a 80 anys ≤IMC40kg/m <sup>2</sup> En tractament amb dosi estable durant almenys 10 setmanes prèvies a l'aleatorització de la combinació: metformina (≥1500 mg/dia o màxima dosi tolerada) + sulfonilurea (dosi màxima tolerada). Es va afegir placebo les 2 últimes setmanes prèvies a l'aleatorització  <b>2 GRUPS:</b> - LIN 5 + MET + SFU: Linagliptina 5 mg/dia + Metformina ≥ 1500 mg/dia + Sulfonilurea (n=793) - PLB + MET + SFU: Placebo + Metformina ≥ 1500 mg/dia + Sulfonilurea (n=265) <b>CRITERIS D'EXCLUSIÓ:</b> Infart de miocardi, accident cerebrovascular o atac isquèmic transitori (en els 6 mesos previs), insuficiència hepàtica o renal, acidosi metabòlica aguda o crònica, intolerància a la galactosa, tractament amb rosigitazona, pioglitazona, anàlegs GLP-1, insulina, o medicaments antiobesitat (en els 3 mesos previs), dones embarassades o en període de lactància	<b>EFICÀCIA</b> <b>VARIABLE PRINCIPAL:</b> canvis en %HbA <sub>1c</sub> respecte a placebo (setmana 24)  <b>VARIABLES SECUNDÀRIES:</b> % pacients amb HbA <sub>1c</sub> <7% o <6,5%, % pacients que redueixen HbA <sub>1c</sub> almenys un 0,5%, canvis de GPD respecte als valors basals, % pacients amb teràpia de rescat  <b>SEGURETAT</b> Aparició d'EA relacionats amb el tractament, abandonaments	Canvi en %HbA <sub>1c</sub> enfront de placebo (setmana 24) amb una HbA <sub>1c</sub> basal mitjana de 8,1% - LIN 5 + MET + SFU: -0,62% - IC 95% (-0,73 a -0,50) (p<0,0001) <b>% Pacients amb HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b> - LIN 5 + MET + SFU: 29,2% - PLB + MET + SFU: 8,1% OR=5,5 (p<0,0001)  <b>% Pacients amb una reducció en HbA<sub>1c</sub> ≥0,5%</b> - LIN 5 + MET + SFU: 58,2% - PLB + MET + SFU: 30,2% <b>Reducció en els nivells GPD, dif. entre grups:</b> - LIN 5 + MET + SFU: -0,7 mmol/l - IC95%: -1,0 a -0,4 (p<0,0001)  <b>% Pacients amb teràpia de rescat:</b> - LIN 5 + MET + SFU: 5,4% - PLB + MET + SFU: 13% OR=0,361 (p>0,0001)  <b>% EA greus:</b> - LIN 5 + MET + SFU: 3,2% - PLB + MET + SFU: 3,8%  <b>% EA relacionats amb el tractament:</b> - LIN 5 + MET + SFU: 17,9% - PLB + MET + SFU: 11,4%  <b>EA més freqüent (≥ 2):</b> - Nasofaringitis: LIN 5 + MET + SFU: 5,2% enfront de PLB + MET + SFU: 4,6% - Artràlgia: LIN 5 + MET + SFU: 2,7% enfront de PLB + MET + SFU: 1,5%  <b>% Hipoglucèmia</b> - LIN 5 + MET + SFU: 22,7% - PLB + MET + SFU: 14,8% OR= 1,64 IC95%: 1,14 a 2,38 (p=0,0083)  <b>% Abandonaments per EA</b> - LIN 5 + MET + SFU: 2,9% - PLB + MET + SFU: 1,9%	-ANÀLISI PER PROTOCOL (n=935)  - Teràpia de rescat amb pioglitazona (a excepció del Canadà que va ser amb insulina) si: G>13,3 mmol/l en les primeres 12 setmanes G>11,1 mmol/l a partir de la setmana 12  No es van observar diferències significatives en el pes corporal en els dos grups	- Aleatoritzat: 1 - Cegament doble: 1 - Pèrdues: 1 - Aleat. apropiada: 0 - Emmascarament: 0



REFERÈNCIA (AUTOR, PUBLICACIÓ)	TIPUS D'ESTUDI I OBJECTIU	POBLACIÓ ESTUDIADA I PAUTA DE TRACTAMENT (CRITERIS D'INCLUSIÓ/EXCLUSIÓ)	VARIABLES DE MESURA (END-POINT)	RESULTATS (MIDA DE L'EFECTE/ VALORS PÀG./ INTERVALS DE CONFIANÇA)	COMENTARIS	QUALITAT DE L'ESTUDI (ESCALA JADAD)
1218.20 Gallwitz B et al. Lancet 2012; 380(9840): 475-483  (ref 14)  Finançat per Boehring Ingelheim	Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, de no- inferioritat  <b>DURADA:</b> 2 anys  <b>OBJECTIU:</b> Avaluar en termes de no inferioritat l'eficàcia i seguretat de linagliptina + metformina davant gliempirida+ metformina en pacients amb DM2 i inadequat control glucèmic amb metformina	<b>N=1552</b> pacients amb DM2 aleatoritzats (1:1) (HbA <sub>1c</sub> : 6,5-10%)  <b>CRITERIS D'INCLUSIÓ:</b> 18 a 80 anys ≤IMC40kg/m <sup>2</sup>  En tractament amb dosi estable de metformina (≥1500 mg/dia o màxima dosi tolerada <1500 mg/dia) sola o en combinació amb un altre antidiabètic oral (ADO). L'ADO es va suspènre durant 6 setmanes i es va afegir placebo a tots els pacients les 2 últimes setmanes prèvies a l'aleatorització  Ús d'ADO previ a l'inici de l'estudi <b>LIN 5 + MET i GMP+MET</b> Monoteràpia: 70% 71% Teràpia doble: 30% 29%  <b>2 GRUPS:</b> - <b>LIN 5 + MET:</b> Linagliptina 5 mg/ dia + Metformina≥ 1500 mg/dia (n=777) - <b>GMP + MET:</b> Glimepirida (1 mg a 4 mg) + Metformina≥ 1500 mg/dia (n=775)  Dosi inicial de GMP 1 mg/dia, increments d'1 mg en intervals de 4 setmanes durant les primeres 12 setmanes (dosi màxima 4mg). Si la GPD>6,1mmol/l s'augmentava dosi de GMP i en qualsevol moment podia reduir-se la dosi per prevenir hipoglucèmies recurrents	<b>EFICÀCIA</b> <b>VARIABLE PRINCIPAL:</b> canvis en %HbA <sub>1c</sub> respecte al valor basal (setmana 104)  <b>VARIABLES SECUNDÀRIES:</b> Episodis hipoglucèmics, canvis en el pes  <b>ALTRES</b> <b>VARIABLES SECUNDÀRIES:</b> %pacients amb HbA <sub>1c</sub> <7% o <6,5%, canvis de GPD respecte als valors basals, % pacients amb teràpia de rescat  <b>SEGURETAT</b> Aparició d'EA relacionats amb el tractament, abandonaments	<b>ANÀLISI PER PROTOCOL</b> Canvi %HbA <sub>1c</sub> respecte al basal - LIN 5 + MET: -0,35% - GMP + MET: -0,53%  Diferència LIN 5+MET enfront de GMP+MET 0,17% IC 97,5% (0,07 a 0,28) (p=0,0001)  -ANÀLISI PER INTENCIÓ DE TRACTAR Canvi %HbA <sub>1c</sub> respecte al basal - LIN 5 + MET: -0,16% - GMP + MET: -0,36%  Diferència LIN 5+MET enfront de GMP+MET 0,20% IC 97,5% (0,09 a 0,30) (p=0,0004)  % Pacients amb HbA <sub>1c</sub> <7% - LIN 5 + MET: 30% - GMP + MET: 35%  % Pacients amb HbA <sub>1c</sub> <6,5% - LIN 5 + MET: 12% - GMP + MET: 16%  <b>Reducció en els nivells GPD:</b> - LIN 5 + MET:-0,13 mmol/l - GMP + MET: -0,48 mmol/l  Dif. GPD entre grups:0,35mmol/l IC95%: 0,14 a 0,57 (p<0,0012)  % Pacients amb teràpia de rescat: - LIN 5 + MET: 25% - GMP + MET: 21% P=0,117  Canvi de pes respecte al basal: - LIN 5 + MET: -1,4 kg - GMP + MET: 1,3 kg  Diferència de pes entre ambdós tractaments: - 2,7 kg (IC95%: -3,2 a -2,2) p<0,0001	<b>ANÀLISI PER PROTOCOL</b> (n=935)  El percentatge de pacients exclosos és 39,7% (617)  <b>ANÀLISI PER INTENCIÓ DE TRACTAR</b> (n=1519) en tots els pacients que van prendre una dosi del fàrmac i tenien una mesura basal d'HbA <sub>1c</sub> i una altra de posterior  - Teràpia de rescat amb pioglitazona si : GPD>13,3 mmol/l en qualsevol visita o HbA <sub>1c</sub> >8,5% a partir de la setmana 28 fins a la 104	Total: 5 - Aleatoritzat: 1 - Cegament doble: 1 - Pèrdues: 1 - Aleat. apropiada:1 - Emmascarament:1

Continua a la pàgina següent

REFERÈNCIA (AUTOR, PUBLICACIÓ)	TIPUS D'ESTUDI I OBJECTIU	POBLACIÓ ESTUDIADA I PAUTA DE TRACTAMENT (CRITERIS D'INCLUSIÓ/EXCLUSIÓ)	VARIABLES DE MESURA (END-POINT)	RESULTATS L'EFECTE/VALORS PÀG./ INTERVALS DE CONFIANÇA	COMENTARIS	QUALITAT DE L'ESTUDI (ESCALA JADAD)
		<p>Nivells d' HbA<sub>1c</sub> basals en els 2 grups</p> <p><b>LIN 5 + MET i GMP+MET</b></p> <p>HbA<sub>1c</sub> &lt;7%: 23%; 21%</p> <p>HbA<sub>1c</sub> ≥7 &lt;8%: 42%; 46%</p> <p>HbA<sub>1c</sub> ≥8 &lt;9%: 27% 23%</p> <p>HbA<sub>1c</sub> ≥9%: 9% 10%</p> <p><b>CRITERIS D'EXCLUSIÓ:</b></p> <p>Infart de miocardi, accident cerebrovascular o atac isquèmic transitori (en els 6 mesos previs), insuficiència hepàtica, tractament amb rosiglitazona, pioglitazona, anàlegs GLP-1, insulina, o medicaments antiobesitat (en els 3 mesos previs)</p>	<p><b>ALTRES:</b></p> <p>Esdeveniments cardiovasculars (l'aparició o el temps fins a la primera aparició de mort cardiovascular, infart de miocardi, ictus o hospitalització per angina de pit inestable)</p>	<p><b>% Hipoglucèmia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LIN 5 + MET: 7%</li> <li>- GMP + MET: 36% (p&lt;0,0001)</li> </ul> <p><b>% Hipoglucèmia greu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LIN 5 + MET: &lt;1% (1 pacient)</li> <li>- GMP + MET: 2% (12 pacients)</li> </ul> <p><b>% EA greus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LIN 5 + MET: 17%</li> <li>- GMP + MET: 21%</li> </ul> <p><b>% EA relacionats amb el tractament:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LIN 5 + MET: 15%</li> <li>- GMP + MET: 39%</li> </ul> <p><b>EA més freqüent (≥5):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nasofaringitis; LIN 5+MET: 16% enfront de GMP+MET: 16%</li> <li>- Mal d'esquena; LIN 5+MET: 9% enfront de GMP+MET: 8%</li> <li>- Infecció del vies respiratòries altes; LIN 5+MET: 8% vs. GMP+MET: 8%</li> <li>- Diarrea; LIN 5+MET: 7% enfront de GMP+MET: 8%</li> <li>- Bronquitis; LIN 5+MET: 7% enfront de GMP+MET: 8%</li> <li>- Artràlgia; LIN 5+MET: 8% enfront de GMP+MET: 6%</li> <li>- Neoplàsies; LIN 5+MET: 5% enfront de GMP+MET: 6%</li> <li>- Alteracions gastrointestinals; LIN 5+MET: 28% enfront de GMP+MET: 28%</li> <li>- Pancreatitis; LIN 5+MET: &lt;1% enfront de GMP+MET: 0%</li> <li>- Alteracions de la pell o teixit subcutani; LIN 5+MET: 15% enfront de GMP+MET: 12%</li> </ul> <p><b>% Abandonaments per EA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LIN 5 + MET: 8%</li> <li>- GMP + MET: 11%</li> </ul> <p><b>Esdeveniments cardiovasculars:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LIN 5 + MET: 2% (12 pacients)</li> <li>- GMP + MET: 3% (26 pacients)</li> </ul> <p>RR=0,46 IC95%:0,23 a 0,91 (p=0,0213)</p>		

## Annex II. Taules de seguretat

REACCIÓ ADVERSA CLASSIFICADA PER ÒRGANS I SISTEMES	REACCIONS ADVERSES EN L'ANÀLISI CONJUNTA DELS ESTUDIS CONTROLATS AMB PLACEBO <sup>2</sup>		REACCIONS ADVERSES PER RÈGIM DE TRACTAMENT CONTROLAT AMB PLACEBO			
	Linagliptina 5 mg n=2566	Placebo n=1183	Linagliptina en monoteràpia <sup>4</sup>	Linagliptina + Metformina <sup>5</sup>	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea <sup>6</sup>	Linagliptina + Pioglitazona <sup>7</sup>
<b>INFECCIONS I INFESTACIONS</b>	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>Poc freqüent</i>	5,2% vs. 5,1% <i>Poc freqüent</i>	5,2% vs. 4,6% <i>Poc freqüent</i>	
<b>TRASTORNS DEL METABOLISME I DE LA NUTRICIÓ</b>	15,9%	17,6%	13,1% vs. 26,9%		31,1% vs. 25,9%	1,9% vs. 1,5%
- hipoglucèmia	7,6%	4,1%	0,3% vs. 0,6%	0,6% vs. 2,8%	22,7% vs. 14,8% <i>Molt freqüent</i>	0% vs. 0,8%
- hiperglucèmia	5,0%	10,6%	8,6% vs. 22,8%	5,2% vs. 14,7%	5,7% vs. 8,7%	0% vs. 0,8%
<b>TRASTORNS MUSCULOESQUELÈTICS</b>	10,3%	8,6%	9,5% vs. 6%		12,2% vs. 9,1%	
- artràlgia	1,8%	1,8%		2,1% vs. 1,7%	2,7% vs. 1,5%	
- mal d'esquena	1,9%	2,5%	2,7% vs. 1,8%	2,3% vs. 2,8%	1,6% vs. 3%	
<b>TRASTORNS RESPIRATORIS, TORÀCICS I DEL MEDIASTÍ</b>	4,0%	2,2%			4,2% vs. 2,7%	
- tos	1,8%	0,8%	<i>Poc freqüent</i>	<i>Poc freqüent</i>	<i>Freqüència no coneguda</i>	
<b>TRASTORNS VASCULARS</b>	3,6%	2,4%	5,1% vs. 1,2%		4,3% vs. 2,3%	
- hipertensió	2,3%	1,9%	3,6% vs. 1,2%	3,3% vs. 3,4%	2,4% vs. 1,9%	
<b>TRASTORNS DEL SISTEMA NERVIÓS</b>	7,1%	6,8%	4,5% vs. 2,4%		9,7% vs. 11,4%	0,8% vs. 0%
- mal de cap	3%	3,5%	2,7% vs. 1,2%	2,9% vs. 4%	4,2% vs. 4,9%	0,4% vs. 0%
<b>TRASTORNS DEL SISTEMA IMMUNOLÒGIC</b>						
- hipersensibilitat			<i>Freqüència no coneguda</i>	<i>Poc freqüent</i>	<i>Freqüència no coneguda</i>	
<b>TRASTORNS GASTROINTESTINALS</b>						
- pancreatitis	2 pacients (1 per 538 persones-any)	0 pacients (0 per 433 persones-any)	<i>Freqüència no coneguda</i>	<i>Freqüència no coneguda</i>	<i>Freqüència no coneguda</i>	
<b>AUGMENT DE PES</b>						2,3% vs. 0,8%

## BIBLIOGRAFIA

1. Type 2 diabetes - newer agents. London (United Kingdom): National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE); 2009 [consultat maig 2012]. Clinical guideline 87. Disponible a: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance/pdf/English>
2. Management of diabetes. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [consultat maig 2012]. Guideline nº 116. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
3. 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.
4. Ficha técnica de Trajenta®. Laboratorio Boehringer Ingelheim International GmbH. Trajenta. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [consultat març 2012]. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002110/WC500115745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf)
5. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR–Public assessment report). Trajenta® DCI: linagliptina. EMA/H/C/002110. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [consultat març 2012]. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002110/WC500115748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002110/WC500115748.pdf)
6. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Summary of opinion (post authorisation). Trajenta® DCI: linagliptina. September 2012. EMA/591330/2012. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [consultat setembre 2012]. Disponible a: [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)
7. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptina monotherapy on glycaemic control and markers of B-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2011;13:258-67.
8. 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.
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. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150-6.
15. Linagliptin, 5mg film-coated tablet (Trajenta®). Edinburgh (Scotland): Scottish Medicines Consortium; 2011 [consultat març 2012]. SMC No. (746/11). Disponible a: [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)
16. Linagliptin. Ottawa (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 [consultat març 2012]. Disponible a: <http://cadth.ca/products/cdr/#L>

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència d'Avaluació i Qualitat Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

### Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document se citi de la manera següent:

Linagliptina. Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 per millorar el control glucèmic en adults: en monoteràpia quan metformina no és adequada i com a tractament en combinació amb metformina, amb metformina i una sulfonilurea o amb insulina. Barcelona: Agència d'Avaluació i Qualitat Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013

© 2013, Generalitat de Catalunya.  
Departament de Salut

Edita: Agència d'Avaluació i Qualitat Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a edició, Abril 2013. Barcelona

Dipòsit legal: B.5555-2013

[www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)  
[farmacia.aiaqs@gencat.cat](mailto:farmacia.aiaqs@gencat.cat)

[http://www10.gencat.net/catsalut/cat/prov\\_farmacia.htm](http://www10.gencat.net/catsalut/cat/prov_farmacia.htm)