



NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO. DENOMINACIÓN

Linagliptina (DCI)

MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)

Trajenta® (Boehringer Ingelheim)

GRUPO TERAPÉUTICO

A10BH Hipoglucemiantes: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

RESUMEN

- Linagliptina es otro inhibidor de DDP-4 o *gliptina* autorizada para el tratamiento de la DM2.
- Su eficacia se ha evaluado en la reducción de la HbA_{1c} frente a placebo en monoterapia, en doble y triple terapia, con resultados de magnitud limitada (0,6%), inferiores a los de metformina, sulfonilureas y pioglitazona (1%) y similar a la de otras *gliptinas* (0,6-0,7%). En terapia doble con metformina, resultó no inferior a glimepirida más metformina, aunque estadísticamente fue inferior.
- No ha demostrado reducir las complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la DM2.
- Su perfil de seguridad no está suficientemente establecido, siendo necesario evaluar los posibles efectos relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas, etc.), los efectos sobre el riesgo cardiovascular y el riesgo de desarrollar pancreatitis.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- Cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, metformina, sulfonilureas (gliclazida, glimepirida o glipizida) e insulina constituyen el tratamiento de primera y segunda elección recomendado por las guías de práctica clínica (GPC). Las *gliptinas* se consideran alternativas para pacientes individualizados, en situaciones en las que el medicamento de elección esté contraindicado o no se tolere.
- No se dispone de evidencias de que linagliptina ofrezca ventajas clínicamente significativas respecto al resto de antidiabéticos orales en cuanto a su eficacia y su seguridad a largo plazo es aún desconocida; por lo que **no supone un avance** frente a las alternativas terapéuticas disponibles en el tratamiento de la DM2.

Esta ficha revisa la evaluación de linagliptina en el tratamiento de la DM 2. Para más información [ver el informe asociado](#).

¿QUÉ ES LINAGLIPTINA?

Linagliptina (LI) es una nueva gliptina autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en monoterapia cuando la metformina (ME) no es adecuada debido a intolerancia o contraindicación por insuficiencia renal, en doble terapia con ME, en triple terapia con ME y sulfonilurea (SU) y en asociación a insulina con o sin ME (1).

No está autorizada en doble terapia con SU, ni con pioglitazona (PI), ni como terapia combinada de inicio. La dosis diaria es de 5mg y no necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada o grave.

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

Las GPC sobre el tratamiento de la DM2 recomiendan, cuando las medidas no farmacológicas - intervención dietética, control del peso, incremento de la actividad física y deshabitación tabáquica- son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, utilizar como primera opción ME en monoterapia; en caso de intolerancia o contraindicación o en personas sin sobrepeso, las SU (gliclazida, glimepirida o glipizida) constituyen la alternativa de elección (2-4). Las *gliptinas* pueden considerarse en terapia doble como alternativa a ME o a SU, cuando éstas están contraindicadas, no se toleran (2-4), el riesgo de hipoglucemia o de ganancia de peso es importante (5); y, en terapia triple junto a ME y SU cuando la insulina no

se acepta o no es apropiada (2,5). En cualquier caso, se recomienda valorar la continuidad del tratamiento si la reducción de la HbA_{1c} es <0,5% (2).

No se dispone de evidencias que evalúen la eficacia de LI sobre la morbimortalidad relacionada con la DM2. En todos los estudios disponibles la variable de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) con respecto a los valores basales.

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

Su eficacia y seguridad se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA), doble ciego, de 24 semanas de duración, uno de ellos de no inferioridad de 12 semanas, han evaluado LI:

- en **monoterapia** frente a placebo (PB), en 503 pacientes con DM2 con un nivel basal medio de HbA_{1c} de 8%, tratados o no previamente con un antidiabético (6). No se han publicado ensayos frente a los antidiabéticos orales disponibles en nuestro medio (7).
- en **doble terapia** LI+ME frente a PB+ME, en 701 pacientes con DM2 no controlados con ME≥1.500mg (8); estudio de no inferioridad frente a glimepirida (GL)+ME en 1.552 pacientes con control glucémico inadecuado con ME (9).
- en **triple terapia** LI+ME+SU frente a PB+ME+SU, en 1058 pacientes no controlados adecuadamente con ME+SU a dosis máximas (10).
- con insulina**, sola o con ME, se ha evaluado en dos estudios no publicados, recogidos en el informe de

evaluación de la *European Medicines Agency (EMA)* (7).

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

LI no ha mostrado eficacia en morbilidad relacionada con la DM2 y sólo ha mostrado eficacia limitada en la reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} frente a placebo, tanto en monoterapia (6) como en doble terapia (8,11). (ver Tabla 1).

En doble terapia LI+ME, resultó no inferior frente a GL+ME, aunque estadísticamente fue inferior (9). La EMA consideró el criterio no inferioridad del estudio (límite superior del IC 97,5% de la diferencia en el cambio medio ajustado de HbA_{1c} ≤0,35%) demasiado amplio y el diseño no adecuado (7). Además, aproximadamente el 50% de los pacientes con GL no recibieron la dosis máxima de 4mg/día, el 24,7% de los pacientes con LI requirieron medicación de rescate frente al 21,5% del grupo con GL y el 5,8% de los pacientes abandonaron el tratamiento con LI por falta de eficacia frente al 1,9% con GL (7,9).

En triple terapia LI+ME+SU también obtuvo una reducción del % HbA_{1c} mayor a la observada en el grupo con PB+ME+SU (10). En los estudios pivotaes se observaron mayores reducciones en la HbA_{1c} en pacientes asiáticos (-0,80%) que en los caucásicos/europeos (-0,50%/-0,57%), dato al límite de la relevancia clínica para los europeos (7).

Tabla 1: Principales resultados de eficacia

| Tipo terapia | Tratamiento | Comparador | Resultados* | IC 95% |
|----------------|---------------|------------|----------------|---------------|
| Monoterapia | LI 5mg (6) | PB | -0,69% | -0,85 a -0,53 |
| Doble Terapia | LI+ME (11) | ME+PB | -0,64% | -0,78 a -0,50 |
| | LI+ME (8) | ME+PB | -0,73% (±0,14) | (**) |
| | GL+ME (8) | ME+PB | -0,93% | (**) |
| | LI+ME (9) | GL+ME | 0,20% | 0,09 a 0,30 |
| Triple Terapia | LI+ME+SU (10) | PB+ME+SU | -0,62% | -0,73 a -0,50 |

*cambios en %HbA_{1c} respecto al comparador, **p<0,05

¿Y SU SEGURIDAD?

En un análisis conjunto de los ECA frente a PB incluidos en el informe de la EMA, la tasa de abandono por efectos adversos fue mayor en los 1.183 pacientes con PB (3,6%) que en los 2.566 tratados con LI 5mg (2,3%); si bien, la incidencia de efectos adversos con LI fue de 10,4% y de 8,5% en el grupo PB. La hipoglucemia, aunque no grave, fue el efecto adverso más frecuente, 5% con LI y 2,4% con PB. La incidencia de hipoglucemias aumentó cuando se administró con SU (7). Las reacciones adversas (RA) más frecuentes fueron infecciones respiratorias, nasofaringitis, dolor de cabeza y artralgia. La incidencia de RA de especial interés fue baja y comparable entre LI y PB: hipersensibilidad (0,7% vs 0,5%), eventos renales (0,1% vs 0,2%) o eventos hepáticos (1% vs 1,2%). Se observaron reacciones cutáneas graves (exfoliación de la piel en 5 pacientes y dermatitis exfoliativa en 1 paciente) y pancreatitis (2 pacientes) en el grupo con LI (7).

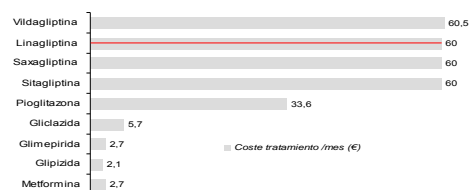
Tras su comercialización se han notificado casos de pancreatitis aguda y reacciones graves de hipersensibilidad. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis aguda (dolor abdominal grave y persistente) y si hay sospecha de pancreatitis o de reacciones de hipersensibilidad debe interrumpirse el tratamiento (1)

LI no parece tener efecto sobre el peso (10,11), resultando una reducción del peso corporal con LI+ME frente a GL+ME (-2,7kg, IC95%: -3,2 a -2,2) (9).

Su seguridad a largo plazo es desconocida. Además de las incretinas, otras hormonas gastrointestinales, neuropéptidos, citocinas y quimiocinas son sustratos de la enzima DPP-4 y se desconoce si inhibición podría tener efectos adversos a largo plazo en el sistema inmunitario.

¿CUÁNTO NOS CUESTA?

El coste del tratamiento con LI es muy superior al de ME, SU y pioglitazona y similar al de otras gliptinas ya comercializadas.



¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

Su eficacia sólo ha sido evaluada en la reducción de HbA_{1c}, variable intermedia que no permite evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo sobre las complicaciones en la DM2. No se dispone de estudios comparativos en monoterapia con otros antidiabéticos orales. En todos los ensayos disponibles la reducción de HbA_{1c} fue de magnitud limitada (0,6%) e inferior a la observada con ME, SU y PI (1%) y similar a sitagliptina (0,7%), saxagliptina (0,6%) y vildagliptina (0,6%). En terapia doble con ME resulta ser no inferior a ME+GL, al límite de la significación estadística.

Su perfil de seguridad no está bien establecido, siendo necesario evaluar los posibles efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4, especialmente los relacionados con el sistema inmunitario, los efectos sobre el riesgo cardiovascular y el riesgo de desarrollar pancreatitis. El posible beneficio de no necesitar ajuste posológico en insuficiencia renal moderada o grave, no es tal cuando se asocia a ME.

En resumen, no se dispone de evidencias de que linagliptina ofrezca ventajas significativas respecto al resto de antidiabéticos orales en cuanto a su eficacia y su seguridad a largo plazo es aún desconocida, por lo que **no supone un avance terapéutico** en la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

- Summary of product characteristics Trajenta® EMEA/H/C/002110 -II/0004/ G. Ficha técnica. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. <http://www.ema.europa.eu/>
- Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87; march 2010. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). [Internet]. Manchester: NICE. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>
- Aguilar Diosdado M, coordinador, et al. Proceso Asistencial Integrado Diabetes mellitus, 2ª ed. [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud. 2011. <http://www.juntadeandalucia.es/salud/>
- Ezquerra P, editor. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la redGDPS. Barcelona: redGDPS y Elsevier España, S.L., 2011. <http://www.redgdp.org>
- Management of diabetes: A national clinical guideline. No 116; march 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Edinburgh: SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
- Del Prato S et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of B-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(3):258-67.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Trajenta® (linagliptina); June 2011. EMA/H/C/002110. European Medicines Agency. London: The Agency. <http://www.ema.europa.eu/>
- Forst T et al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2010;27:1409-19.
- Gallwitz B 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):475-83.
- Owens DR et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med.* 2011;28:1352-61.
- Taskinen MR et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(1):65-74.