



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net/cevime



LINAGLIPTINA

Cuarto inhibidor de la DPP-4 en el tratamiento de la DM2 y aún con dudas de seguridad a largo plazo

Nombre comercial y presentación:

▲ **TRAJENTA®** (Boehringer Ingelheim)

5 mg 30 comp (59,95 €)

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de evaluación: Agosto 2012

Fecha de comercialización: Febrero 2012

Procedimiento de autorización: Centralizado

Linagliptina es el cuarto inhibidor de la enzima dipeptidilpeptidasa (DPP-4) disponible en el mercado. Su uso ha sido autorizado para el tratamiento de la DM2 en monoterapia cuando 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_{1c}, mostrando una reducción limitada respecto a placebo (0,6 %). Hasta el momento, no se ha evaluado su efecto sobre la morbilidad.

En la mayoría de los estudios el comparador es placebo. En un ensayo, la combinación linagliptina +metformina fue estadísticamente inferior a glimepirida+metformina, aunque cumplía el criterio de no inferioridad cuestionado por la EMA.

Linagliptina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, mientras que sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina sí. Aún así, 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.) y la posibilidad de desarrollar pancreatitis, así como su seguridad cardiovascular.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^o Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón 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.

INDICACIONES APROBADAS^{1,2}

En el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en adultos:

(i) como **monoterapia** en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en los que metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal; (ii) como tratamiento **en combinación**: (ii.1.) con **metformina** cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado; (ii.2.) 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; (ii.3.) con **insulina con o sin metformina**, cuando estos tratamientos solos, con dieta y ejercicio no proporcionen un control glucémico adecuado³.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis es de 5 mg una vez al día. Si se añade a metformina, mantener la dosis de ésta; en combinación con sulfonilurea o con insulina, considerar una dosis menor de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No tomar dos dosis el mismo día. Puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹⁵

El informe de autorización de la EMA² incluyó cuatro estudios pivotaes aleatorizados, doble ciego, de 24 semanas de duración y controlados con placebo en pacientes con DM2, uno en monoterapia⁴ y tres en terapia combinada, con metformina⁵, con metformina + sulfonilurea⁶ y con metformina + pioglitazona⁷ (indicación no aprobada). La variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} respecto al basal. La duración media de los ensayos fue de tan solo 24 semanas, por lo que se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo sobre las complicaciones en la DM2.

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_{1c} respecto a placebo de 0,6%^{2,20}, inferior a la observada con metformina, sulfonilureas y pioglitazona (1%)^{8,9} y similar a sitagliptina (0,7%)^{10,21}, saxagliptina (0,6%) y vildagliptina (0,6%)²¹.

En los estudios pivotaes⁴⁻⁷ se ha observado diferente respuesta en el cambio de la HbA_{1c} del grupo placebo en los pacientes asiáticos respecto a los caucásicos, siendo la diferencia en el %HbA_{1c} del grupo linagliptina respecto al grupo placebo superior en los pacientes asiáticos (-0,80 %) que en los caucásicos/europeos (-0,50 %/-0,57 %), dato en el límite de la relevancia clínica².

Linagliptina no tiene la indicación en el tratamiento de DM2 como tratamiento en combinación con pioglitazona ni con sulfonilureas, al ser la reducción en el %HbA_{1c} de escasa relevancia clínica en ambas combinaciones, además de haberse observado un 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_{1c} 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 el de glimepirida en el cambio de la HbA_{1c} fue 0,20 % (IC97,5%: 0,09 a 0,30), cumpliéndose la no inferioridad entre los dos tratamientos, aunque linagliptina fue estadísticamente inferior a glimepirida. La EMA² considera que este estudio no estaba adecuadamente diseñado porque el criterio de no inferioridad no era el apropiado, al ser demasiado amplio. Por otro lado, el 50 % de los pacientes del grupo de glimepirida no recibió la dosis máxima de 4 mg/día. El 24,7 % de los pacientes del grupo de linagliptina requirió 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 frente a los tratados con glimepirida (5,8 % frente a 1,9 %).

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹

El perfil de seguridad de linagliptina a largo plazo no está suficientemente establecido.

En el análisis de los estudios controlados con placebo en el informe de la EMA, la incidencia de hipoglucemias fue del 5,0 % en el grupo linagliptina y 2,4 % en el grupo placebo². Ninguna de las hipoglucemias fue clasificada como grave. La incidencia de hipoglucemia aumenta cuando se administra junto con una sulfonilurea.

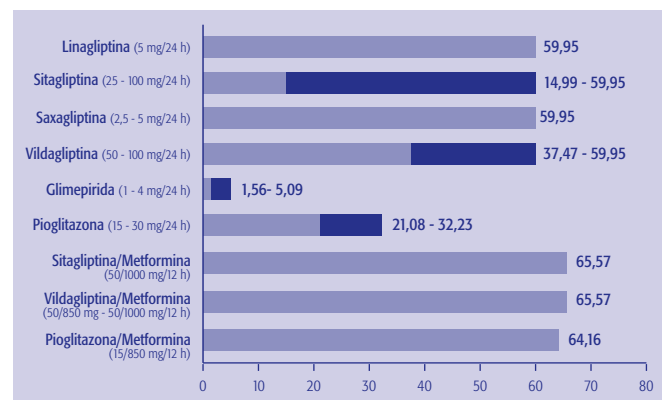
No presenta efecto sobre el peso.

Las incidencias de las reacciones adversas de especial interés en el análisis conjunto de los estudios² controlados con placebo fueron bajas y comparables entre tratamiento y control: reacciones de hipersensibilidad (0,7 % linagliptina y 0,5 % placebo), eventos renales (0,1 % linagliptina y 0,2 % placebo), eventos hepáticos (1 % 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 casos en 2.566 pacientes con linagliptina frente a ningún caso en 1.183 pacientes con placebo).

Uso en situaciones especiales¹

- Embarazo y lactancia: no debe utilizarse.
- Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis.
- Insuficiencia hepática: no se dispone de experiencia clínica.
- Niños y adolescentes: no hay datos disponibles.
- Ancianos: experiencia limitada en pacientes > 80 años.

COSTE TRATAMIENTO (€/MES)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el tratamiento de la DM2, las guías de práctica clínica consideran las gliptinas en terapia doble²³ como alternativa a las sulfonilureas cuando éstas están contraindicadas, no se toleran o el riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso es importante; en terapia triple en adición a la combinación metformina + sulfonilurea si la ganancia de peso es relevante²³. Además la guía NICE²² incluye la alternativa de asociación de las gliptinas que tengan esta indicación autorizada con sulfonilurea cuando la metformina está contraindicada, así como la adición a la combinación metformina + sulfonilurea cuando la insulina no es aceptada o apropiada. A los seis meses de tratamiento valorar la continuidad y, si la reducción de la HbA_{1c} es <0,5 %, suspender la gliptina.

No existe evidencia de que linagliptina ofrezca ventajas clínicamente significativas respecto a otras gliptinas en cuanto a eficacia y seguridad y los datos a largo plazo son limitados. En todos los ensayos de eficacia de linagliptina la variable principal es el cambio en la HbA_{1c}, variable subrogada. Se requieren estudios que evalúen los resultados en variables de relevancia clínica. Además, es necesario establecer el riesgo cardiovascular, la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares asociadas a diabetes y, en último término, su efecto sobre la mortalidad.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE LINAGLIPTINA en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.net/cevime


LINAGLIPTINA

DPP-4aren laugarren inhibitzailea DM2aren tratamenduan eta epe luzera oraindik segurtasun-zalantzak sortzen dituena

Merkatuko izena eta aurkezpena:

▲ **TRAJENTA®** (Boehringer Ingelheim)

5 mg 30 konprimitu (59,95 €)

Medikamentua emateko baldintzak: Medikuen errezeta

Ebaluazio-data: 2012ko abuztua

Merkaturatze-data: 2012ko otsaila

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Linagliptina merkatuan eskuragarri dagoen dipeptidilpeptidasa entzimaren (DPP-4) laugarren inhibitzailea da. Erabiltzea baimenduta dago DM2aren tratamendurako: monoterapiari, metformina egokia ez den kasuetan, harekiko intolerantzia dagoelako edo kontraindikaturak dagoelako giltzurruneko gutxiegitasuna duten pertsonen kasuan; metformina edo intsulina konbinatzen dituen terapia bikoitzetan; eta metformina eta sulfonilurea edo metformina eta intsulina konbinatzen dituen terapia hirukoitzetan.

Ez dago baimenduta sulfonilurea erabiltzen den terapia bikoitzetan, ez pioglitazona erabiltzen den terapia bikoitzetan, ez eta hasierako terapia konbinatu gisara ere.

Eraginkortasun-saiakuntza guztietan aldagai nagusia HbA_{1c}-an gertatzen diren aldaketak dira. Plazeboarekin alderatuz gero, aldagaiaren mailaren jaitsiera nahiko mugatua da (% 0,6). Orain arte ez da ebaluatu morbiditatearen eragina.

Ikerketa gehienetan konparatzailea plazeboa da. Saiakuntza batean linagliptina+metformina konbinazioa estatistikoki gutxiago izan zen glimepirida+metformina konbinazioa baino, EMAk zalantzan jarri duen ez-gutxiagotasunaren irizpidea betetzen zen arren.

Giltzurruneko gutxiegitasuna duten pertsonen kasuan linagliptina dosiak ez dira doitu behar; bai ordea, sitagliptina, saxagliptina eta bildagliptina dosiak. Hala ere, beste gliptina batzuekin alderatuz gero, ez dago frogarik linagliptinak eraginkortasun- eta segurtasun-abantaila gehiago eskaintzen dituela esan ahal izateko.

Ezinbestekoa da epe luzerako segurtasuna zehaztea, immunitate-sistemarekin zerikusia duen DPP-4 entzimaren inhibizioak eragin ditzakeen arazoak (infekzioak, hipersentiberatasun-erreakzioak, larruzaleko lesioak, etab.), bai eta pankreatitisa izateko arriskuari eta segurtasun kardiobaskularrean izan ditzakeen ondorioak dagokienez ere.

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez egin dezakezu, edo Internet bidez, <https://www.notificaRAM.es> helbidean.

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

**EZ DAKAR
HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko, Aragoiko eta Nafarroako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

ERABILERA ONARTUAK^{1,2}

2 motako diabetes mellitus (DM2) gaixotasunaren tratamenduan, helduetan: (i) **monoterapia** gisara, beren kasa dieta eta ariketa fisikoak eginez modu desegokian kontrolatuta dauden gaixoen kasuan eta intolerantzia dutelako metformina hartu ezin duten gaixoen kasuan edo giltzurruneko gutxiegitasuna tarteko, metformina kontraindikaturik dagoen gaixoen kasuan; (ii) **konbinaturako** tratamendu gisara: (ii.1.) **metforminarekin**, metforminaren soilik, dietarekin eta ariketa fisikoarekin batera, gluzemia kontrolatzeko balio ez duenean; (ii.2.) **sulfonilurea** batekin eta metforminarekin, bi medikamentu horien tratamenduak, dietarekin eta ariketa fisikoarekin batera, gluzemia kontrolatzeko balio ez duenean; (ii.3.) **metformina duen edo ez duen intsulinarekin**, tratamendu horiek bakarrik, dietarekin eta ariketa fisikoarekin batera, gluzemia kontrolatzeko balio ez duenean³.

POSOLOGIA ETA HARTZEKO MODUA¹

Dosia da: 5 mg, egunean behin. Metforminarekin batera emanez gero, haren dosia bere horretan utzi; sulfonilurearekin edo intsulinarekin batera, sulfonilurea edo intsulina dosi txikiagoa hartu behar da hipogluzemia arriskua gutxitzeko.

Dosi bat ahaztuz gero, gaixoak gogoratu bezain azkar hartu behar da. Ez hartu bi dosi egun berean. Elikagaiekin batera edo bakarrik har daiteke, eguneko edozein orduan.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁻¹⁵

EMA-ren baimen-txostenak² ausazko lau ikerketa zentral biltzen ditu, DM2 duten gaixoei, 24 astetan zehar egindako itsu bikuna, plazebo bidez kontrolatua, bat monoterapiarekin⁴ eta hiru terapia konbinaturik, metforminarekin, metformina + sulfonilurea⁵-rekin eta metformina + pioglitazona⁷-rekin (onartu gabeko erabilera). Eraginkortasun-aldagai nagusia, maila basalarekin alderatuta HbA_{1c} maila plasmaticoak gutxitzea zen. Saiakuntzen batez besteko iraupena 24 aste izan zen; hori dela eta, ez dakigu epe luzeko tratamenduak zer ondorio dituen DM2ak eragin ditzakeen arazoetan.

Monoterapiaren edo terapia konbinaturik linagliptina tratamenduak ikertzeko plazeboarekin kontrolatu diren saiakuntzetan, plazeboarekin alderatuz gero, HbA_{1c}-aren ehuneko kopurua % 0,6^{2,20} jaitsi dela frogatu da. Jaitsiera hori metforminarekin, sulfonilureekin eta pioglitazonarekin (% 1)^{8,9} lortutakoa baino txikiagoa da, eta sitagliptinarekin (% 0,7)^{10,21}, saxagliptinarekin (% 0,6) eta bildagliptinarekin (% 0,6)²¹ lortutakoaren antzekoa.

Ikerketa zentraletan⁴⁻⁷ ikusi da plazeboa hartzen ari ziren taldeko gaixoen HbA_{1c}-aren erantzuna desberdina izan zela gaixo asiarren eta gaixo kaukasiarren artean. Linagliptina hartu zuen taldearen % HbA_{1c}-aren eta plazeboa hartu duen taldearen HbA_{1c}-aren arteko aldea handiagoa izan da gaixo asiarren kasuan (% -0,80) kaukasiarren/europearren kasuan baino (% -0,50)/(%) -0,57); adierazgarritasun klinikoaren mugan dagoen datua².

DM2aren tratamenduan linagliptina ezin da pioglitazonarekin edo sulfonilureekin konbinaturik erabili, bi konbinazio horien kasuan HbA_{1c}-aren ehuneko jaitsiera ez baita klinikoki nabarmentzeko modukoa. Gainera, pioglitazonarekin konbinaturik gero, pisuak nabarmen egiten duela ikusi da.

Terapia bikoitzean, bada 104 aste iraun zituen ez-gutxiagotasun ikerketa bat. Bertan, linagliptina 5 mg + metformina eta glimepirida + metformina alderatu ziren metformina dosi egonkorak hartzen dituzten kontrolatu gabeko gaixoei. Balio basalari dagokionez, HbA_{1c} balioan gertatutako aldaketak % -0,16 izan ziren linagliptina + metformina taldean, eta % -0,36 glimepirida + metformina taldean. Linagliptina taldearen eta glimepirida taldearen arteko aldea tratatzeko asmoarekin egindako azterketan HbA_{1c}-aren aldea % 0,20 (IC % 97,5: 0,09-0,30) izan zen eta bi tratamenduen artean ez-gutxiagotasuna bete zen, estatistikoki linagliptina glimepirida baino gutxiago izan zen arren. EMA²ren ustetan, ikerketa ez zen behar bezala diseinatu, ez-gutxiagotasun irizpidea ez baitzen egokia, zaballegia zelako. Bestalde, glimepirida taldeko gaixoen % 50ak ez zuen eguneko gehieneko dosia hartu, hau da 4 mg/eguneko. Linagliptina taldeko gaixoen % 24,7k erreskate-medikazioaren beharra izan zuen; glimepirida taldekoen kasuan, aldiz, % 21,5ak behar izan zuten erreskate-medikazioa. Linagliptina taldean gaixo gehiagok utzi zuten tratamendua eraginkortasun eza zela eta, glimepirida taldean baino (% 5,8 eta % 1,9).

SEGURTASUNA

Kontrako ondorioak¹

Linagliptinaren epe luzerako segurtasun-profila ez dago behar adina zehaztuta.

EMArekin txostenean² plazeboarekin kontrolatutako ikerketen azterketan, linagliptina taldeko kideen % 0,5ak izan zuen hipogluzemia eta, plazebo taldean, partaideen % 2,4ak. Hipogluzemia horietako bat ere ez zen larria izan. Hipogluzemia maizago agertzen da sulfonilurearekin batera emanez gero.

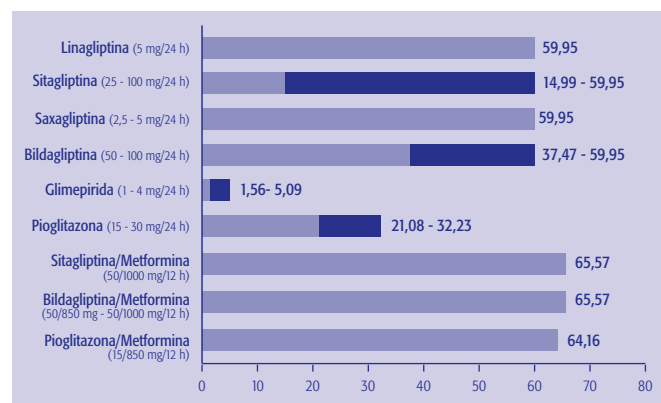
Ez du eraginik pisuan.

Interes bereziko kontrako ondorioak ez ziren asko izan plazebo bidez kontrolatutako ikerketetan² eta tratamenduen eta kontrolaren artean alderagarriak izan ziren: hipersentiberatasun erreakzioak (% 0,7 linagliptina eta % 0,5 plazebo), giltzurrunetako gertakariak (% 0,1 linagliptina eta % 0,2 plazebo), gibeledako gertakariak (% 1 linagliptina eta % 1,2 plazebo), larruazaleko erreakzio larriak linagliptina taldean soilik gertatu ziren (5 gaixok azalaren esfoliazioa izan zuten eta gaixo batek esfoliazio bidezko dermatitisa) eta pankreatitisa (linagliptina hartu zuten 2.566 gaixoen artean 2 kasu eta plazebo hartu zuten 1.183 gaixoen artean kasu bat ere ez).

Egoera berezietan erabiltzea¹

- Haurdunaldia eta edoskitzaroa: ez erabili.
- Giltzurrunetako gutxiegitasuna: ez dago dosia doitu beharrik.
- Gibeledako gutxiegitasuna: ez dago esperientzia klinikorik.
- Haur eta nerabeak: ez dago daturik.
- Adinekoak: esperientzia mugatua 80 urte baino gehiagoko pertsonetan.

HILABETEKO TRATAMENDUAREN KOSTUA (€)



TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

DM2aren kasuan, praktika klinikoko gidetan ageri da gliptinak erabiltzea aukera ona dela: terapia bikoitzean²³ sulfonilureak kontraindikaturik daudenean, haiekiko tolerantziarik ez dagoenean, eta hipogluzemia izateko edo pisu asko hartzeko arriskua dagoenean; terapia hirukoitzean metformina + sulfonilurea konbinazioarekin batera, pisu asko hartzen bada²³. Gainera NICE²² gidan erabilera onartuak dituzten gliptinak sulfonilurearekin konbinatzeko aukera aipatzen da metformina kontraindikaturik dagoenean, edo metformina + sulfonilurea konbinazioari gehitzeko aukera aipatzen da, intsulina onartzen ez denean edo egokia ez den kasuetan. Tratamendua hasi eta sei hilabetera harekin jarraituko den edo ez balioestea, eta HbA_{1c}-aren jaitsiera < % 0,5 bada, gliptina kentzea.

Ez dago frogarik linagliptina gainerako gliptinak baino eraginkortasun oso mugatuak dira. Linagliptinaren eraginkortasun-saiakuntza guztietan aldagai nagusia HbA_{1c}-an gertatzen diren aldaketak dira, subrogatutako aldagaia. Garrantzi klinikoak duten aldagaien emaitzak ebaluatzen dituzten ikerketak egin behar dira. Gainera, beharrezkoa da arrisku kardiobaskularak zehaztea, diabetesarekin zerikusia duten gaixotasun mikro eta makrobaskularak gertatzen diren edo ez aztertzea, eta amaitzeko, hilkortasunean duen eragina ikertzea.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE LINAGLIPTINA» izeneko txostenean, web-orri honetan: www.osakidetza.euskadi.net/cevime