



BOLETÍN INFORMATIVO FARMACOTERAPÉUTICO
GERENCIA DE ATENCIÓN SANITARIA DE MELILLA
Centro de Información del Medicamento

INCRETIN POTENCIADORES: EFICACIA EN EL CONTROL GLUCÉMICO DE LOS INHIBIDORES DE LA DPP-4 (Parte II)

Continuación

C) IDPP-4 EN TRIPLE TERAPIA COMBINADA ORAL

La mayoría de los pacientes necesitan terapias combinadas para mantener los objetivos glucémicos a largo plazo. Y llegado el tiempo, la triple terapia combinada oral es una alternativa a la insuliniización en determinados pacientes. Los IDPP-4 suponen una nueva opción de tratamiento en esos casos. SITA, VILDA y LINA cuentan con una indicación de uso autorizada junto a un tratamiento de MET y SU. SITA, además, es el único IDPP-4 que está autorizado para ser empleado en una combinación triple de tratamiento junto a MET y una TZD.

Para ello, se han enfrentado exclusivamente a PLA alcanzando mejoras significativas en el control glucémico, expresado por unas diferencias con PLA en el descenso en la HbA1c del orden del 1% y reducciones clínica y estadísticamente significativas respecto a PLA en la GPA de (12-20 mg/dL menos que PLA) y, según el caso, en la GPP2h (34-40 mg/dL menos que PLA). El % de pacientes con HbA1c < 7% alcanzó la significación estadística, pero fue menor que en las situaciones anteriormente descritas, con resultados que oscilaron entre el 22 y el 28%.

C.1) IDPP-4 añadidos a MET y SU

SITA 100 mg/24 h se evaluó junto a una terapia previa constituida por GLIM 4-8 mg/24 h y MET ≥ 1500 mg/24h en un único ensayo de 24 semanas³⁰. La eficacia de la incorporación de SITA sobre el control de la HbA1c fue muy modesta, sólo descendió 0,59%, pero significativamente mayor que la lograda con PLA, con el que creció 0,30%, alcanzándose una diferencia entre tratamientos de -0,89%³⁰.

VILDA 50 mg/12 h se ensayó frente a PLA para completar una terapia doble con GLIM ≥ 4 /24 h y MET ≥ 1500 mg/24 h durante 24 semanas³⁹. VILDA procuró un descenso de la HbA1c de 1,01%, con

una diferencia entre tratamientos (VILDA-PLA) estadísticamente significativa de -0,76%³⁹.

Por último LINA 5 mg/24 h se enfrentó a PLA en un ensayo de 24 semanas con pacientes en tratamiento con MET ≥ 1500 mg/24 h y distintas SU (GLIB 26%, GLIM 31% y GLIC 26%⁴⁰). El descenso de la HbA1c con LINA fue significativamente mayor que con PLA, alcanzando una diferencia entre tratamientos de -0,62%.

Los cambios en la GPA fueron escasos. LINA sólo alcanzó a reducir la GPA 4,6 mg/dL⁴⁰, mientras que SITA lo hizo en 7,8 mg/dL³⁰ y, curiosamente, VILDA logró el mejor resultado con un descenso de 20,0 mg/dL³⁹. Además, en todos los casos la eficacia fue significativamente mayor en los grupos con IDPP-4, respecto a aquellos a los que se agregó PLA, incluso en el caso de VILDA.

La GPP2h se estudio únicamente en el ensayo de SITA y para un subgrupo de pacientes³⁰.

C.2.) IDPP-4 añadidos a MET y TZD

SITA es el único IDPP-4 que cuenta con una indicación de uso autorizada junto a una terapia previa constituida por MET+TZD, tras demostrar su eficacia en dos ensayos frente a PLA.

En el primero, SITA 100 mg/24 h y PLA se añadió a un tratamiento inefectivo de MET ≥ 1500 mg/24h y ROSI ≥ 4 mg/24 h⁴¹. Al cabo de 54 semanas, el descenso de la HbA1c desde el inicio en el grupo suplementado con SITA fue 1,05, frente a 0,28% del grupo tratado con PLA, lo que demostró una mejora significativamente mayor con SITA y una diferencia entre tratamientos (SITA-PLA) en la HbA1c de -0,77%⁴¹. En el segundo, SITA y PLA se sumaron a un tratamiento con MET ≥ 1500 mg/24h y PIO ≥ 30 mg/24 h durante 26 semanas⁴². La reducción de la HbA1c respecto al inicio en el grupo con SITA fue 1,15%, por 0,40% en el grupo con PLA. La diferencia entre tratamientos en los cambios de la HbA1c desde la situación de inicio fue

significativamente favorable a SITA y similar a la del ensayo anterior, pues la diferencia (SITA-PLA) fue -0,7%⁴².

La terapia triple con SITA también procuró cambios significativamente mayores tanto de la GPA como

de la GPP2h frente a PLA. Las diferencias entre tratamientos (SITA-PLA) fueron de -17,4⁴¹ y -18,0 mg/dL⁴² en la GPA y de -34,1⁴¹ y -39,7 mg/dL⁴² en la GPP2h.

Tabla 8. Ensayos en Triple Terapia Combinada Oral.

Estudio (sem.) HbA1c selcc	Tratamiento		%HbA1c				GPA mg/dL				GPP2h mg/dL				% HbA1c<7%		Peso Kg	
	Base	Intervención	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif	Δ	dif	Δ	dif
Añadidos a MET y SU																		
Hermansen K. 2007 (24) ³⁰ HbA1c 7,5-10,5%	GLIM 4-8 mg/d + MET ≥1500 mg/d	SITA 100/mg qd	115	8.27	-0.59	-0.89*	115	179	-7.8	-20.7*	31 ⁻	252	-21.3	-37.1*	22.6*	0.4	1.1	
		Placebo	105	8.28	0.30		109	179	12.9		37	257	15.8		1.0	-0.7*		
Lukashevich V. 2012 (24) ³⁹ HbA1c 7,5-11.0%	GLIM ≥4 mg/d + MET ≥1500 mg/d	VILDA 50 mg bid	152	8.75	-1.01	-0.76*	152	167.6	-20.0	-20.4*					28.3*	-0.6	ns	
		Placebo	160	8.80	-0.25		160	171.2	0.4						5.6	+0.1		
Owens 2011 (24) ⁴⁰ HbA1c 7,5-10.0%	MET ≥1500mg/d + GLIB, GLIM o GLICA	LINA 5mg qd	778	8.15	-0.72	-0.62*	739	159.2	-4.6	-12.7*					29.2			
		Placebo	262	8.14	-0.1		248	162.5	8.1						8.1			
Añadidos a MET y TZD																		
Dobs AS. 2013 (54) ⁴¹ HbA1c 7,5-11.0%	ROSI ≥4 mg/d + MET ≥1500 mg/d	SITA 100/mg qd	168	8.81	-1.05	-0.77*	169	182.1	-28.0	-17.4*	147	256.6	-50.7	-34.1*	22*	+1.8	ns	
		Placebo	88	8.73	-0.28		89	183.5	-10.7		77	247.7	-16.6		10	+1.2		
Fonseca V. 2013 (26) ⁴² HbA1c 7,5-11.0%	PIO ≥30 mg/d + MET ≥1500 mg/d	SITA 100/mg qd	152		-1.15	-0.7*	155		-20.3	18.0*	141		-54.4	-39.7*				
		Placebo	153		-0.40		153		-2.8		135		-14.7					

- Tratamiento: d: al día; qd ("quaque die"): una vez al día; bid ("bis in die"): dos veces al día.
- n: Población de análisis. Análisis por intención de tratar modificado, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis del medicamento en estudio y de los que se dispone de una medida basal y al menos una medida durante el estudio; ⁻: Subgrupo seleccionado de pacientes.

- Δ: Cambio medio desde el valor de inicio al valor final.
- Dif: Diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el valor de inicio al valor final: (IDPP-4-control)
- *: Significación estadística. ns: no significativo.

D) IDPP-4 AÑADIDOS A INSULINA, CON O SIN TRATAMIENTO COMBINADO ORAL ADICIONAL

Los pacientes con una DM2 de larga duración o aquellos más tempranos pero con un control glucémico muy deficiente, precisan en muchos casos la administración de insulina.

Ese tratamiento puede comenzar con la administración de una insulina basal (de acción intermedia o larga) o una premezcla de insulina, completada con un ADO con el que evitar un ajuste estricto de la dosis de insulina que pueda complicar la vida del paciente o inducir un mayor número de hipoglucemias y aumento de peso.

En ese contexto, los IDPP-4 se han evaluado en una serie de ensayos frente a PLA con los que han conseguido todos ellos, lo más recientes LINA y VILDA, la indicación de uso junto a un tratamiento previo fallido en el control glucémico constituido por insulina con o sin MET. En esas condiciones los cambios desde el inicio en la HbA1c oscilaron entre -0,5% y -0,77%, mientras que la GPP2h descendió entre 27 y 31 mg/dL. Todos ellos demostraron una mejora estadísticamente significativa de ambos parámetros respecto PLA (entre -0,41% y -0,72%, para la HbA1c y 23 y 36 mg/dL para la GPP2h). La suma de los IDPP-4 a insulina mejoró también la GPA entre 10 y 18 mg/dL, aunque en este caso los beneficios no alcanzaron la significación estadística respecto PLA, salvo en el caso de SITA.

La eficacia de SITA añadida a una terapia previa constituida por una insulina sola o combinada con MET, se estableció en un ensayo frente a PLA de 24 semanas, en el que entorno al 73% de los pacientes recibió un tratamiento de insulina de acción intermedia o larga y el resto una premezcla de insulina (dosis media de insulina 40 UI/24 h). Un 72% de los pacientes completaron la acción de la insulina con MET en un dosis ≥1500 mg/24 h⁴³.

SITA redujo significativamente la HbA1c respecto a PLA con una diferencia entre tratamientos favorable al IDPP-4 de -0,56%. Esa eficacia sobre la HbA1c también fue significativamente mayor con SITA, cuando se analizaron los distintos subgrupos de pacientes establecidos en función del tipo de insulina administrada, bien basal bien premezclas, o del empleo de insulina sola o en combinación con MET. No se apreciaron diferencias significativas entre los subgrupos establecidos⁴³.

Los beneficios sobre el control glucémico de la incorporación de VILDA a un tratamiento previo con insulina se justificaron en dos ensayos⁴⁴⁻⁴⁶. El primero de ellos, de 24 semanas, estudió la adición de VILDA 50 mg/12 h o PLA a una monoterapia constituida por un régimen de insulina exclusivamente (dosis media 82 UI/24 h), en el que estuvo permitido el ajuste de dosis de insulina, y en el que casi el 50% de los pacientes recibieron insulina de acción corta y una media de tres pinchazos diarios^{44,45}. VILDA procuró un descenso de la HbA1c de 0,5%, que fue significativamente mayor que el obtenido por PLA (la diferencia entre tratamientos (SITA-PLA) fue -0,3%)⁴⁴. Este estudio contó con una extensión de 28 semanas hasta completar el año de tratamiento en el que la eficacia de VILDA se mantuvo⁴⁵.

El ensayo principal sobre el que se sustentó la reciente autorización del uso de VILDA junto a insulina, evaluó la suma de VILDA 50 mg/12 h a un tratamiento en curso constituido por una dosis estable insulina (dosis media 41 UI/24 h, menor que la del ensayo anterior), que se administró como insulina de acción intermedia o larga en el 40% de los pacientes o como premezcla en el 60% restante. El 60% de los pacientes recibieron también MET en una dosis ≥1500 mg/24 h (dosis media >1900 mg/24 h)⁴⁶. A las 24 semanas de tratamiento, VILDA redujo sustancialmente la HbA1c 0,77%, con una diferencia significativa entre tratamientos favorable a VILDA de -0,72%. Las diferencias con PLA también fueron significativas en los subgrupos de pacientes en función del uso o no de MET⁴⁶.

La eficacia de **SAXA** sobre diferentes parámetros de control glucémico cuando se combina con insulina, se valoró en un ensayo principal de 24 semanas en el que SAXA 5 mg/24 h o PLA se añadieron a una terapia previa con insulina de acción intermedia o larga (aproximadamente el 60% de pacientes) o una mezcla de la misma (dosis media de 53 UI/24 h), que incluyó MET en el 69% de los pacientes⁴⁷.

SAXA procuró una reducción de la HbA1c desde el valor inicial de 0,73%, que fue significativamente mayor que PLA. La diferencia entre tratamientos (SAXA-PLA) se quedó en 0,41% favorable a SAXA. Los cambios desde el inicio de la HbA1c fueron similares en los grupos de pacientes establecidos en función de la administración o no de MET⁴⁷.

Por último, **LINA** se evaluó frente a PLA en un ensayo de 52 semanas, no publicado, en el que ambos se añadieron a un tratamiento previo con una insulina basal (insulina glargina, detemir o NPH en dosis media de 40,9 UI/24 h)⁴⁸. El 82% de los pacientes completaban la acción de la insulina con MET (el 75% en monoterapia y el 7% junto a PIO)⁴⁸.

Su eficacia sobre el control glucémico se evaluó en un análisis preespecificado a las 24 semanas -mientras se mantuvo fija la dosis de insulina-. La incorporación de LINA procuró una reducción de la HbA1c de -0,58%, que fue clínica y significativamente mayor que la de PLA, con una diferencia entre tratamientos (LINA-PLA) de -0,65⁴⁸.

El descenso respecto al valor inicial de la **GPA** fue significativamente mayor con SITA comparada con

PLA. La diferencia entre tratamientos (SITA-PLA) fue de -15 mg/dL⁴³. El resultado obtenido en el subgrupo de pacientes en tratamiento con insulina y MET mostró esa misma tendencia, pero no así en el de pacientes tratados únicamente con insulina, en el que no se apreció una diferencia significativa.

VILDA procuró una reducción de la GPA numéricamente superior a PLA en el ensayo principal, tanto en la población de estudio como en los subgrupos establecidos en función del consumo o no de MET, pero las diferencias entre tratamientos (VILDA-PLA) no alcanzaron significación estadística en ninguno de los casos⁴⁶.

Algo parecido sucedió con SAXA, pues el descenso de la GPA desde el inicio fue numéricamente superior a PLA, pero la diferencia entre tratamientos (-4,02 mg/dl) no fue estadísticamente significativa⁴⁷.

Mientras que LINA consiguió rebajar la GPA unos escasos 7,1 mg/dL, pero eso bastó para demostrar una diferencia significativa con el grupo PLA⁴⁸.

Los resultados sobre la **GPP2h** sólo se disponen para SITA⁴³ y SAXA⁴⁷. SITA proporcionó un descenso respecto al valor inicial de 30,9 mg/dL, con una diferencia significativa respecto a PLA de -36,1 mg/dL. También se observó una reducción estadísticamente significativa de la GPP2h a las 24 semanas con SAXA con una diferencia en los cambios entre tratamientos de 23 mg/dL.

Tabla 9. Ensayos en combinación con Insulina ± MET.

Estudio (sem.) HbA1c selcc	Tratamiento		%HbA1c				GPA mg/dL				GPP2h mg/dL				% HbA1c<7%		Peso Kg	
	Base	Intervención	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif	Δ	dif	Δ	dif
Vilsbøll T 2010 (24) ⁴³ HbA1c 7,5-11.0% Dosis media: - Insulina: 40 UI/d - MET : 2010mg/d	Insulina ≥ 15 IU/d ± MET ≥1500mg/d	SITA 100 mg qd	305	8.07	-0.59	-0.56*	310	175.8	-18.5	-15.0*	240	290.9	-30.9	-36.1*	12.8*	+0.1		
		Placebo	312	8.58	-0.03		313	179.1	-3.5		257	292.1	5.2		5.1	+0.1		
	Sin MET	SITA 100 mg qd	82	8.68	-0.55	-0.65*			-12.0	ns	58	322.9	-18.0	-23.3ns		+1.4		
		Placebo	83	8.76	-0.10				-5.9		68	323.9	5.3			+1.3		
Con MET	SITA 100 mg qd	223	8.73	-0.66	-0.53*			-22.3	*	182	280.7	-39.0	-40.4*	14.3	+1.4			
	Placebo	229	8.60	-0.13				-3.9		189	280.6	1.5		5.2	+0.9			
Kothny W 2013 (24) ⁴⁶ HbA1c 7,5-11.0% Dosis media: - Insulina: 40 UI/d - MET : 1928mg/d	Insulina ± MET ≥1500mg/d	VILDA 50 mg bid	221	8.80	-0.77	-0.72*	222	177.2	-13.9	-10.6ns					22.2*	+0.1		
		Placebo	215	8.84	-0.05		215	171.1	-3.2						5.1	-0.4		
	Sin MET	VILDA 50 mg bid	133	8.78	-0.98	-0.63*	134	177.7	-17.7	-3.8ns					21.1*			
		Placebo	134	8.80	-0.35		134	167.6	-13.9						5.2			
Con MET	VILDA 50 mg bid	88	8.84	-0.60	-0.84*	88	176.6	-13.5	-19.3ns					23.9*				
	Placebo	81	8.90	0.24		81	177.3	5.8						5.0				
Barnett AH 2012 (24) ⁴⁷ HbA1c 7,5-11.0% Dosis media: Insulina: 53 UI/d	Insulina 30-150 IU/d ± MET ≥1500mg/d	SAXA 5 mg qd	300	8.67	-0.73	-0.41*	300	173.5	-10.1	-4.0ns	262	251	-27.2	-23.0*	17.3	+0.4		
		Placebo	149	8.64	-0.32		149	173.4	-6.1		129	255	-4.2		6.7	+0.2		
	Sin MET	SAXA 5 mg qd			-0.67	-0.41*									12.8			
		Placebo			-0.25										4.3			
Con MET	SAXA 5 mg qd			-0.79	-0.41*									19.4				
	Placebo			-0.38										7.8				
Study 1218.36 (24) ⁴⁸⁻⁵⁰ HbA1c 7,0-10.0% Dosis media: Insulina: 40.9 UI/d	Insulina basal: Glargina (47,3%); NPH (34,7%); Detemir (17,9%) ± ADO	LINA 5mg/24h	618	8.31	-0.55	-0.65*	613	147.2	-7.1	-11.6*					19.5	-0.2		
		Placebo	617	8.29	+0.10		608	151.3	+4,5						8.1	+0.1		

- Tratamiento: d: al día; qd ("cuando día"): una vez al día; bid ("bis in die"): dos veces al día.
- n: Población de análisis. Análisis por intención de tratar modificado, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis del medicamento en estudio y de los que se dispone de una medida basal y al menos una medida durante el estudio; -L: Subgrupo seleccionado de pacientes.

- Δ: Cambio medio desde el valor de inicio al valor final.
- Dif: Diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el valor de inicio al valor final: (IDPP-4-control)
- *: Significación estadística. ns: no significativo.

Los IDPP-4 han demostrado mejoras estadísticamente clínicas y significativas sobre variables de control glucémico. Está por ver su eficacia en variables clínicas de resultado como la mortalidad o las complica-

ciones macro y micro vasculares de la diabetes, pero sobre todo se echan en falta estudios de coste eficacia que ayuden a posicionar unos medicamentos sensiblemente más caros que los existentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49(11):2564-71.
2. Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(12):2632-7.
3. DeJager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res* 2007;39(3):218-23.
4. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, DeJager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76(1):132-8.
5. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(3):258-67.
6. Barnett AH, Patel S, Harper R, Toorawa R, Thiemann S, von Eynatten M, Woerle HJ. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(12):1145-54.
7. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, Goldstein BJ, Sitagliptin Study 049 Group. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:252-61.
8. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, DeJager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over one year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24(9):955-61.
9. Göke B, Hershon K, Kerr D, Calle Pascual A, Schweizer A, Foley J, Shao Q, DeJager S. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. *Horm Metab Res* 2008;40(12):892-5.
10. Foley JE, Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2009;41(12):905-9.
11. Rosenstock J, Baron MA, DeJager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007;30(2):217-23.
12. Rosenstock J, Niggli M, Maldonado-Lutomirsky M. Long-term 2-year safety and efficacy of vildagliptin compared with rosiglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Obes Metab* 2009;11(6):571-8.
13. Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, Wang Y, Foley JE. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 2008;25(4):435-41.
14. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29(12):2638-43.
15. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24(2):537-50.
16. Scott R, Loeyts T, Davies MJ, Engel SS; Sitagliptin Study 801 Group. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008 Sep;10(10):959-69.
17. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin. *Diabetes Care* 2007; 30(4):890-5.
18. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32(9):1649-55.
19. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ. 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.
20. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(2):194-205.
21. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM; Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010;64(5):562-76.
22. Archaveleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, Kaufman KD, Williams-Herman D, Goldstein BJ. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(2):160-8.
23. Bolli G, Dotta F, Colín L, Minic B, Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(6): 589-595.
24. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(1): 82-90.
25. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, Shao Q, DeJager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(2):157-66.
26. Matthews DR, DeJager S, Ahrén B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(9):780-9.
27. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010;27(3):318-26.
28. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010;64(12):1619-31.
29. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, Eynatten Mv, Dugi KA, Roerle H-J. 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(4): 475-83.
30. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(5):733-45.
31. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjörnsdóttir S, Camisasca RP, Couturier A, Baron MA. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(11):1047-56.
32. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R; CV181-040 Investigators. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with up-titration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2009;63(9):1395-1406.
33. Chacra AR, Tan GH, Ravichandran S, List J, Chen R; CV181040 Investigators. Safety and efficacy of saxagliptin in combination with submaximal sulphonylurea versus up-titrated sulphonylurea over 76 weeks. *Diab Vasc Dis Res* 2011;8(2):150-9.
34. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28(10):1556-68.
35. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, Franzetti IG, Gadaleta G, Ciccarelli L, Piccini MN, D'Angelo A, Cicero AF. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 2010;59(6):887-95.
36. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, DeJager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(2):166-74.
37. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R; CV181-013 Investigators. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4810-19.
38. Hollander PL, Li J, Frederich R, Allen E, Chen R; CV181013 Investigators. Safety and efficacy of saxagliptin added to thiazolidinedione over 76 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2011;8(2):125-35.
39. Lukashevich V, Wang M, Del Prato S, Araga M, Kothny W. Vildagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on dual metformin plus sulphonylurea therapy. Poster 856. Presented at the 48th European Association for the Study of Diabetes, 2012, 1-5th Oct, Berlin, Germany. Disponible en URL: http://novartis.medicalcongressposters.com/FileUpload%5CQRPDF%5C328_V9.pdf.
40. Owens DR, Swallow R, Dugi K A, Woerle HJ. 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. *Diabetic Medicine* 2011;28(11):1352-61.
41. Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, Horton ES, Umpierrez GE, Duran L, Hill JS, Chen Y, Golm GT, Langdon RB, Williams-Herman DE, Kaufman KD, Amatruda JM, Arjona JC. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 54-week trial in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes* 2013;5(1):68-79.
42. Fonseca V, Staels B, Morgan JD 2nd, Shentu Y, Golm GT, Johnson-Levonas AO, Kaufman KD, Goldstein BJ, Steinberg H. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2012; 27(2):177-83.
43. Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, Musser B, Andryuk PJ, Ling Y, Kaufman KD, Amatruda JM, Engel SS, Katz L. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(2):167-77.
44. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, DeJager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148-55.
45. Fonseca V, Baron M, Shao Q, DeJager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2008; 40: 427-30.
46. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B and Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(3):252-7.
47. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin* 2012;28(4):513-23.
48. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Variation Assessment report. Trajenta Linagliptin. Procedure No.: EMEA/H/C/002110/II/0004/G. September 2012. EMA/CHMP/508574/2012. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf.

**Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A.; Carrión Horcajadas, J.L.; De la Vega Díaz, J.F.; López Cuevas, I.; Martín Hurtado, A.; Rodríguez Clavero, A.; Sarriá González, F.E.; Serna Juan, S.

C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels.: 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA

Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos

Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional

Alcalá, 56 – 28014 Madrid

Depósito Legal: M-2386-2008 • ISSN: 1888-4601 • NIPO: 687-13-006-8

Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado: <http://publicacionesoficiales.boe.es/>