

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

Liraglutid



Insulin ist Mittel der Wahl bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen mit oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht werden kann. Liraglutid (Victoza®) kann in begründeten Einzelfällen (durch nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht zu beeinflussende Adipositas mit BMI > 30 kg/m², deutlicher Gewichtsanstieg (> 6 kg innerhalb von sechs Monaten) nach Beginn einer Insulintherapie, klinisch inakzeptable Hypoglykämieeignung unter Insulin) indiziert sein. Die hohen Behandlungskosten (ca. fünfmal höher als eine vergleichbar wirksame Insulintherapie) und die unklare Situation im Hinblick auf die langfristige Entstehung von Schilddrüsenerkrankungen und das potenzielle, zurzeit für den Menschen noch nicht einzuordnende Risiko für C-Zellkarzinome der Schilddrüse sind zu beachten.

Indikation

Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen:

- In Kombination mit: Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff.
- In Kombination mit: Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion¹ bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit zwei oralen Antidiabetika.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Liraglutid senkt die Nüchtern glukose und die postprandialen Glukosewerte. Die Add-on-Therapie mit Liraglutid senkt das HbA_{1c} bei mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern um durchschnittlich 0,6–1,1 % vs. Baseline (1).
- Endpunktstudien zur Prävention diabetischer Komplikationen fehlen zu Liraglutid bisher ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Angaben zur Letalität und Langzeitsicherheit.
- Liraglutid kann das Körpergewicht senken (2–2,5 kg vs. Baseline) (1) und daher in Einzelfällen (durch nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht zu beeinflussende Adipositas mit BMI > 30 kg/m², deutlicher Gewichtsanstieg (> 6 kg innerhalb von sechs Monaten) nach Beginn einer Insulintherapie, klinisch inakzeptable Hypoglykämieeignung unter Insulin) zur Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes indiziert sein. Die Mehrkosten der Therapie sind gegen die Vorteile einer Gewichtsreduktion sorgfältig abzuwägen.
- In Kombination mit Metformin besteht kein gesteigertes Hypoglykämierisiko. In Kombination mit Sulfonylharnstoffen kann es zu z. T. schweren Hypoglykämien kommen. Daher kann Liraglutid in Einzelfällen (klinisch relevante Hypoglykämieeignung unter Insulin oder Sulfonylharnstoff) in Kombination mit

¹ Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat am 23. September 2010 angeordnet, dass Arzneimittel mit dem Wirkstoff Rosiglitazon in Deutschland ab dem 1. November 2010 nicht mehr vertrieben werden dürfen. Gemäß eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie sind Glitazone – und damit auch Präparate mit dem Wirkstoff Pioglitazon – zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nicht mehr zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig. Diese Regelung tritt zum 01.04.2011 in Kraft. Von diesem Verordnungsaußchluss kann nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen abgewichen werden.

Metformin zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern indiziert sein. Die Mehrkosten der Therapie (ca. fünfmal höher als eine vergleichbar wirksame Insulintherapie) sind gegen die Vorteile einer verminderten Hypoglykämieeigung abzuwägen.

- Die erhöhte Inzidenz von Magen-Darm-Störungen schränkt die Anwendung von Liraglutid ein (1;2).
- Im Zusammenhang mit der Gabe von Liraglutid wurde über ein vermehrtes Auftreten akuter Pankreatiden berichtet. Weiterhin wurde in zwei unterschiedlichen Tiermodellen ein vermehrtes Auftreten von C-Zell-Tumoren unter therapeutischen Dosierungen von Liraglutid berichtet. In den vorliegenden Studien wurden in der Gruppe mit Liraglutid behandelten Patienten vermehrt Fälle von Schilddrüsen-Erkrankungen (Struma, Karzinome, Calcitonin-Erhöhung) berichtet. In den Zulassungsstudien

wurde bisher keine spezifische Zunahme medullärer (C-Zell-) Karzinome der Schilddrüse nach Applikation von Liraglutid gefunden, allerdings ist die Anzahl der bislang behandelten Patienten zu klein, um einen solchen Effekt ausschließen zu können. Nach dem derzeitigen Wissensstand ist noch nicht eindeutig geklärt, ob der in Tierversuchen nachgewiesene C-Zell-Tumor fördernde Effekt von Liraglutid nicht doch eine Relevanz für den Menschen hat (1–7).

- Auf Basis der verfügbaren Daten bleibt daher unklar, ob die Blutzuckersenkung oder die Gewichtsabnahme unter Liraglutid zu einem langfristigen Nutzen oder Zusatznutzen von Liraglutid bezüglich der Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 führt. Ebenfalls unklar sind zur Zeit langfristige Schadenaaspekte der Therapie mit Liraglutid. Ein Langzeitnutzen oder -schaden ist bislang nicht belegt. Das kostenintensive Liraglutid sollte daher nur als Mittel der Reserve eingesetzt werden.

Kosten

Die Kosten für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit Liraglutid sind im Vergleich zu NPH-Insulin um das 3-fache und gegenüber langwirk-

samen Insulinaloga bei Dosierungen, die einen etwa vergleichbaren HbA_{1c} senkenden Effekt haben, mindestens um das 2-fache höher.

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis pro Tag ²	Kosten pro Jahr [€] ^{3,4}
Liraglutid	Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen	1,2 mg	1,2 ⁵ –1,8 ⁵ mg	1246,33 ^{6,7} –1869,49 ^{6,7}
Exenatide	Byetta®	15 µg	2 x 5 µg–2 x 10 µg	1322,64 ⁷ –1258,64 ⁷
Humaninsulin basal (NPH)	Protaphane® Novolet® Fertigpen	40 I.E.	40 I.E.	404,62
Insulin glargin	Lantus® Fertigpen SoloStar®/OptiSet®	40 I.E.	40 I.E.	635,15
Insulin detemir	Levemir® 100 E/ml in einem Fertigpen	40 I.E.	40 I.E.	620,01

Stand Lauertaxe: 15.12.2010

¹nach (8); ²Dosierung gemäß Fachinformation; ³Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates bezogen auf die genannten Dosierungen einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴Kosten für die Blutzuckerselbstkontrolle sind nicht enthalten; ⁵Erhaltungsdosis; ⁶Kostenberechnung nur für Erhaltungsdosis, Anfangsdosis wurde nicht berücksichtigt; ⁷Kosten für die gemäß Zulassung in Kombination zusätzlich zu verabreichenden Wirkstoffe sind nicht enthalten.

Wirkungsweise

Liraglutid ist ein Glucagon-like-peptide-(GLP)-1-Analogon mit einer Sequenzhomologie von 97 % zum humanen GLP-1, einem endogenen Inkretinhormon, und muss subkutan injiziert werden. Über die Aktivierung des GLP-1-Rezeptors bewirkt Liraglutid wie das native GLP-1 eine Steigerung der glukoseabhängigen Insulinsekretion aus den pankreatischen Betazellen und eine Senkung einer unangemessen hohen Glukagonsekretion. Liraglutid ist länger wirksam als natives GLP-1. Während

einer Hypoglykämie verringert Liraglutid dagegen die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion. Die Resorption von Liraglutid ist langsam, Maximalkonzentrationen werden nach 8–12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ungefähr 55 %. Liraglutid wird zu Peptidfragmenten und Aminosäuren abgebaut, Liraglutid verwandte Metabolite finden sich im Urin und Fäzes nur zu einem geringen Teil (6 % bzw. 5 %) (1;2).

Wirksamkeit

In fünf doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien mit einer Dauer von 26–52 Wochen wurde die Wirksamkeit von Liraglutid bei 3978 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (davon erhielten 2501 Studienteilnehmer Liraglutid) untersucht. Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA_{1c}. Die Kombination von Liraglutid (0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg, jeweils 1 x tgl. s.c.) mit Metformin senkte das HbA_{1c} stärker gegenüber Metformin alleine, jedoch nicht stärker als Glimepirid plus Metformin. Die Kombination von Liraglutid (0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg, jeweils 1 x tgl. s.c.) mit Glimepirid senkte das HbA_{1c} nicht für 0,6 mg, jedoch für 1,2 mg und 1,8 mg Liraglutid stärker gegenüber der Kombination von Rosiglitazon (4 mg) plus Glimepirid

(HbA_{1c} -0,65 %, 95 % Konfidenzintervall (CI): 0,5–0,8). Die zusätzliche Gabe von Liraglutid (1,2 mg; 1,8 mg, jeweils 1 x tgl. s.c.) zu Metformin plus Rosiglitazon (0,8 mg) senkte das HbA_{1c} stärker als Metformin plus Rosiglitazon (HbA_{1c} -0,9 %, 95 % CI: 1,1–0,8 %). Die zusätzliche Gabe von Liraglutid (1,2 mg; 1,8 mg, jeweils 1 x tgl. s.c.) zu Metformin plus Glimepirid senkte das HbA_{1c} stärker als Metformin plus Glimepirid (HbA_{1c} -1,1 %, 95 % CI: 1,3–0,9 %) und als Metformin plus Glimepirid plus individuell dosiertem Insulin glargin (HbA_{1c} -0,24 %, 95 % CI: 0,30–0,08 %). In den Studien senkte die Dosis von 1,8 mg (1 x tgl. s.c.) das HbA_{1c} nicht stärker als die Dosis von 1,2 mg (1 x tgl. s.c.) (1;9–13).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (1;2)*

- Kontraindikationen
 - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Interaktionen
 - Liraglutid führt zu einer Verlangsamung der Magenentleerung und kann somit Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption oral gegebener Arzneimittel beeinflussen. Daher sind bei Anwendung von Liraglutid die Einnahmever-schriften von Arzneimitteln, die eine schnelle gastrointestinale Resorption erfordern oder eine enge therapeutische Breite haben, zu beachten.
 - Bei Patienten, die mit Warfarin behandelt werden, wird zu Beginn der Liraglutid-Behandlung eine häufigere Überwachung des INR (International Normalized Ratio) empfohlen.
- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
 - Liraglutid sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.
 - In Kombination mit Sulfonylharnstoffen kann Liraglutid bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes zu schweren Hypoglykämien führen; diese sind auf die Sulfonylharnstoffwirkung zurückzuführen und nehmen bei Niereninsuffizienz zu.
 - Bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese wird die Gabe von Liraglutid nicht empfohlen.
 - Die Anwendung anderer GLP-1-Analoga ist mit einem Pankreatitisrisiko assoziiert. In einigen Fällen wurde über akute Pankreatitis berichtet.

*In Abhängigkeit der Kombination von Liraglutid mit oralen Antidiabetika kann die Häufigkeit der Nebenwirkungen variieren. Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: anhaltende, schwere abdominale

Schmerzen. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Liraglutid und andere potenziell in Verdacht stehende Arzneimittel abzusetzen.

Nebenwirkungen	
sehr häufig (≥ 1/10)	Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Hypoglykämie, Anorexie, verminderter Appetit, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Nasopharyngitis
Am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignisse im Bereich der Schilddrüse	Neoplasmen, Erhöhung der Calcitoninkonzentration, Struma

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt.
Kinder und Jugendliche	Liraglutid ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 60–90 ml/min): Dosisanpassung nicht erforderlich. Liraglutid wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Therapeutische Erfahrungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen aller Schweregrade sind zum jetzigen Zeitpunkt zu begrenzt, um eine Empfehlung zur Anwendung bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion zu geben.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Liraglutid soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden; stattdessen wird die Anwendung von Insulin empfohlen. Bei Kinderwunsch oder eintretender Schwangerschaft soll die Behandlung abgebrochen werden. Liraglutid soll in der Stillzeit aufgrund mangelnder Erfahrung nicht angewendet werden.

Literatur

- EMA: Victoza®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001026/human_med_001137.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125. Stand: 09. Juli 2009. Zuletzt geprüft: 19. November 2010.
- Novo Nordisk: Fachinformation "Victoza®". Stand: Juni 2009.
- Parola A: Victoza® (liraglutide injection): Pharmacology/Toxicology review of thyroid c-cell tumors in rats and mice: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148645.pdf>. Nonclinical Briefing Document NDA22-341; Silver Spring: Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting, 2. April 2009. Zuletzt geprüft: 19. November 2010.
- FDA: Official transcript: Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM151176.pdf>. Silver Spring: 2. April 2009. Zuletzt geprüft: 19. November 2010.
- Mahoney KM, Derr J: Victoza® (liraglutide injection): Major adverse cardiovascular events, thyroid cancer, and calcitonin: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM151147.pdf>. Diavortrag; Silver Spring: Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting, 2. April 2009. Zuletzt geprüft: 19. November 2010.
- Mahoney KM, Derr J: Victoza® (liraglutide injection): Major adverse cardiovascular events, thyroid cancer and hypercalcitoninemia: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148645.pdf>. Clinical Briefing Document; Silver Spring: Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting, 2. April 2009. Zuletzt geprüft: 19. November 2010.
- Parola T: Victoza® (liraglutide injection): Human relevance of rodent thyroid c-cell tumors: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM151129.pdf>. Diavortrag; Silver Spring: Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting, 2. April 2009. Zuletzt geprüft: 19. November 2010.
- GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2010. Berlin: DIMDI, 2010.
- Garber A, Henry R, Ratner R et al.: Liraglutide versus glipepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473-481.
- Marre M, Shaw J, Brandle M et al.: Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009; 26: 268-278.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K et al.: Efficacy and safety comparison of liraglutide, glipepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 84-90.
- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al.: Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2046-2055.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB et al.: Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32: 1224-1230.