



## Liraglutid

Liraglutid ist ein gentechnisch hergestelltes Analogon zum humanen Inkretinhormon GLP-1. Es bewirkt eine Steigerung der glukoseabhängigen Insulinsekretion aus den pankreatischen Betazellen über die Aktivierung des GLP-1-Rezeptors und eine Suppression der Glukagon-Sekretion sowie eine Verzögerung der Magenentleerung und eine zentrale Appetithemmung mit konsekutiver Gewichtsabnahme. Das subkutan zu injizierende Liraglutid wurde im Jahr 2009 zunächst zur Behandlung des Typ-2-Diabetes in Kombination mit oralen Antidiabetika zugelassen. Die Zulassung wurde mehrfach erweitert, Liraglutid kann u. a. auch mit Basal- oder Langzeitinsulin kombiniert werden. Unter einem anderen Handelsnamen ist Liraglutid zur Gewichtsreduzierung zugelassen. Der anfängliche Verdacht, dass unter der Gabe von Liraglutid vermehrt Pankreatitiden und Pankreaskarzinome ausgelöst werden, hat sich zwar bisher nicht bestätigt, eine abschließende Beurteilung ist aber zu diesem Zeitpunkt noch nicht möglich. Liraglutid sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden und ist kein Ersatz für Insulin.

2016 wurden die Ergebnisse einer behördlich angeordneten Studie zur kardiovaskulären Sicherheit (LEADER) veröffentlicht. Die Patienten hatten einen Typ-2-Diabetes sowie entweder eine kardiovaskuläre Vorerkrankung oder kardiovaskuläre Risikofaktoren. Liraglutid als Add-on zur bereits bestehenden antidiabetischen Therapie verringerte im Vergleich zu Placebo nach 3,8 Jahren die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität (Hazard Ratio [HR] 0,85 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,74–0,97),  $p = 0,02$  bzw. 0,78 (95 % CI 0,66–0,93),  $p = 0,007$ ; absolute Risikoreduktionen (ARR) 1,4 % bzw. 1,3 %). Hypoglykämien mit Plasmaglukosewerten  $< 56$  mg/dl waren unter Liraglutid seltener als unter Placebo (ARR 2,8 %), nicht aber schwere, symptomatische Hypoglykämien. Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigte sich darüber hinaus beim kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall) in der Subgruppe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Die stationären Behandlungen aufgrund einer Herzinsuffizienz traten im Liraglutid-Arm bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und unabhängig vom  $eGFR$ -Wert seltener auf. Unabhängig von der  $eGFR$  waren gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) statistisch signifikant häufiger unter Liraglutid als unter Placebo (14,8 % vs. 9,6 %). Patienten mit einer  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> brachen die Therapie häufiger wegen Nebenwirkungen ab. Vor diesem Hintergrund und aufgrund der Limitationen der Studie wie z. B. die ausschließliche Untersuchung der Risikogruppe gilt Liraglutid weiterhin als Mittel der Reserve. Die hohen Kosten sind dabei zu beachten.

### Indikation

Zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist,
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

## Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Liraglutid senkt die Nüchtern glukose und die postprandialen Glukosewerte. Die Add-on-Therapie mit Liraglutid senkt das HbA<sub>1c</sub> bei mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern um durchschnittlich 0,6–1,1 % vs. Baseline (1). In der LEADER-Studie wurde das HbA<sub>1c</sub> vorwiegend zu Beginn der Studie durch Liraglutid stärker gesenkt als unter Placebo. Nach drei Monaten betrug die Differenz zugunsten von Liraglutid 1 %, nach 36 Monaten nur noch 0,4 % (2;3).
- Die erhöhte Inzidenz von Magen-Darm-Störungen (akute Gallensteinerkrankungen, Erbrechen, Durchfall) schränkt die Anwendung von Liraglutid ein (1;4).
- In einer Studie zur kardiovaskulären Sicherheit (LEADER) verringerte Liraglutid bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes als Add-on zu anderen Antidiabetika im Vergleich zu Placebo die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität statistisch signifikant. Welcher Wirkmechanismus von Liraglutid zu der Reduktion der Mortalität geführt hat, ist aber unklar. Eine konsistente Verminderung mikroangiopathischer Komplikationen (z. B. numerisch häufiger Retinopathien im Vergleich zu Placebo (2,3 % vs. 2,0 %)) konnte nicht belegt werden. Stationäre Behandlungen einer Herzinsuffizienz traten nur bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung seltener auf.
- Ob die Vorgaben im Protokoll der LEADER-Studie zur Blutzucker- und Blutdrucksenkung korrekt umgesetzt wurden und die Therapie im Studienverlauf sachgerecht eskaliert wurde, ist nicht abschließend bewertbar. Trotz identischer Vorgaben zur Erreichung des HbA<sub>1c</sub>-Zielwerts und zur Optimierung der Standardtherapie für beide Behandlungsgruppen war die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts in der Vergleichsgruppe zu jedem Zeitpunkt der Studie geringer ausgeprägt als in der Gruppe, die Liraglutid erhielt. Auch die Senkung des systolischen Blutdrucks war in der Interventionsgruppe durchweg stärker als in der Kontrollgruppe. Die Hypoglykämierate in der Interventionsgruppe ist trotz forcierter Titration von Liraglutid und insgesamt stärkerer Blutzuckersenkung geringer als in der Kontrollgruppe, sodass für diesen Endpunkt ein substanzspezifischer Effekt von Liraglutid angenommen werden kann.
- Weiterhin wurde in den vorliegenden klinischen Studien über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Schilddrüse einschließlich erhöhter Calcitonin-Konzentrationen im Blut, Struma und Schilddrüsen-Neoplasien, insbesondere bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung, berichtet (1;4).
- Wegen der beschriebenen Unsicherheiten und Limitationen der LEADER-Studie sollte das kostenintensive Liraglutid weiterhin nur als Mittel der Reserve eingesetzt werden. Dies gilt vorwiegend für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen.

### Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

- Da Liraglutid im Jahr 2010 vor der Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AM-NOG) bereits in den Markt eingeführt wurde, führte der G-BA kein Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch.

## Wirkungsweise

Liraglutid ist ein Glucagon-like-peptide-(GLP)1-Analogon mit einer Sequenzhomologie von 97 % zum humanen GLP-1, einem endogenen Inkretinhormon; es muss subkutan injiziert werden. Über die Aktivierung des GLP-1-Rezeptors bewirkt Liraglutid 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 führt Liraglutid nicht zu einer Steigerung der Sekretion von Insulin und vermindert nicht die Glukagonsekretion. Die Resorption von Liraglutid ist trotz parenteraler Gabe langsam, Maximalkonzentrationen werden nach 8–12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei lediglich 55 %. Liraglutid wird zu Peptidfragmenten und Aminosäuren abgebaut (1;4-6).

## Zulassungsstudien (1;7-11)

Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit von Liraglutid in fünf doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien mit einer Dauer von 26–52 Wochen bei 3978 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (davon 2501 mit Liraglutid) untersucht. Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA<sub>1c</sub>. Die Kombination von Liraglutid (0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg, jeweils 1 x tgl. s.c.) mit Metformin senkte das HbA<sub>1c</sub> stärker als Metformin allein, 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<sub>1c</sub> nicht bei 0,6 mg, jedoch bei 1,2 mg und 1,8 mg Liraglutid stärker als die Kombination von Rosiglitazon (4 mg) mit Glimepirid (HbA<sub>1c</sub> –0,65 % (95 % CI –0,8 bis –0,5 %)). 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<sub>1c</sub> stärker als Metformin plus Rosiglitazon (HbA<sub>1c</sub> –0,9 % (95 % CI –1,1 bis –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<sub>1c</sub> stärker als Metformin plus Glimepirid (HbA<sub>1c</sub> –1,1 % (95 % CI –1,3 bis –0,9 %)) und als Metformin plus Glimepirid plus individuell dosiertem Insulin glargin (HbA<sub>1c</sub> –0,24 % (95 % CI –0,40 bis –0,08 %)). In den Studien senkte die Dosis von 1,8 mg Liraglutid (1 x tgl. s.c.) das HbA<sub>1c</sub> nicht stärker als die Dosis von 1,2 mg (1 x tgl. s.c.). Keine dieser Studien betrachtete patientenrelevante Endpunkte.

## LEADER-Studie (2;3;12;13)

In der LEADER-Studie wurden in den Jahren 2010–2015 (mediane Beobachtungszeit 3,8 Jahre) bei 9340 Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus die Langzeitwirkung und die kardiovaskuläre Sicherheit von Liraglutid untersucht. Sponsor: Novo Nordisk.

### Design

- randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, mit zweiwöchiger Run-in-Phase

### Intervention

- Liraglutid 1,8 mg täglich s.c. vs. Placebo, zusätzlich zur bestehenden Therapie

### Einschlusskriterien

- Diabetes mellitus Typ 2, HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  7,0 %, Alter  $\geq$  50 Jahre und mindestens eine kardiovaskuläre Vorerkrankung oder  $\geq$  60 Jahre und mindestens ein zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor

### Ausschlusskriterien

- Diabetes mellitus Typ 1; Therapie mit GLP-1-Analoga, DPP4-Inhibitoren, Pramlintid oder kurz wirksamem Insulin; familiäre oder persönliche Vorerkrankungen (multiple endokrine Neoplasie Typ 2 oder medulläres Schilddrüsenkarzinom), akutes ( $\leq$  14 Tage) koronares oder zerebrovaskuläres Ereignis oder geplante Revaskularisation

### Studienpopulation

- n = 9340, 64 % männlich, 77 % Kaukasier, Alter  $64,3 \pm 7,2$  Jahre, Diabetesdiagnose  $12,8 \pm 8$  Jahre, HbA<sub>1c</sub>  $8,7 \% \pm 1,6$ , BMI  $32,5 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup>, mittlerer systolischer Blutdruck  $135,9 \pm 17,8$  mmHg, mittlerer diastolischer Blutdruck  $77,1 \pm 10,2$  mmHg. Kardiovaskuläre Komorbiditäten/Risikofaktoren: Myokardinfarkt (30,7 %), Schlaganfall oder TIA (16,1 %), Revaskularisationsmaßnahmen (39 %), Herzinsuffizienz NYHA-Stadium II–III (14 %), chronische Nierenerkrankungen (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (24,7 %), Mikroalbuminurie oder Proteinurie (11,3 %)

### Begleitmedikation

- 92,3 % der Studienteilnehmer erhielten Antihypertensiva, vor allem Betablocker (55,4 %) und ACE-Hemmer (51 %), 72 % Statine, 62,9 % ASS. Antidiabetische Vorbehandlung: 96 % der Studienteilnehmer: 76,4 % erhielten Metformin, 50,5 % Sulfonylharnstoffe, 6,2 % Thiazolidindione und 44,5 % Insulin

### Ergebnisse

- Liraglutid verringerte im Vergleich zu Placebo die Gesamtmortalität von 9,6 % auf 8,2 % und die kardiovaskuläre Mortalität von 6,0 % auf 4,7 % (ARR 1,4 % bzw. 1,3 %, p = 0,017 bzw. p = 0,007). Hypoglykämien mit Plasmaglukosewerten  $< 56$  mg/dl waren unter Liraglutid seltener als unter Placebo (34,9 % vs. 37,7 %; ARR 2,8 %; HR 0,94 (95 % CI 0,89–0,99), p = 0,019), nicht aber schwere, symptomatische Hypoglykämien (0,7 % vs. 0,9 %; Peto Odds Ratio [POR] 0,81 (95 % CI 0,52–1,27), p = 0,528). Beim kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall) zeigte sich ein statis-

tisch signifikanter Vorteil nur in der Subgruppe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (HR 0,69 (95 % CI 0,57–0,85); p < 0,001). Stationäre Behandlungen einer Herzinsuffizienz traten im Liraglutid-Arm nur bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung seltener auf (5,1 % vs. 6,2 %; HR 0,81 (95 % CI 0,67–0,98), p = 0,030). Liraglutid verminderte im Vergleich zu Placebo signifikant das Körpergewicht (–2,3 kg nach 3 Jahren (95 % CI –2,5 bis –2,0)) und den systolischen Blutdruck (–1,2 mmHg (95 % CI –1,9 bis –0,5)). Der diastolische Blutdruck (0,6 mmHg (95 % CI 0,2–1,0)) und die Herzfrequenz (3 Schläge/min (95 % CI 2,5–3,4)) stiegen dagegen an. Retinopathien traten unter Liraglutid im Vergleich zu

Placebo häufiger auf (nicht signifikant), Nephropathien dagegen seltener (5,7 % vs. 7,2 %; HR 0,78 (95 % CI 0,67–0,92), p = 0,003).

- Unter Liraglutid waren gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) statistisch signifikant häufiger als unter Placebo (14,8 % vs. 9,6 %; relatives Risiko [RR] 1,54 (95 % CI 1,38–1,73), p < 0,001). Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> brachen die Therapie häufiger wegen Nebenwirkungen ab (8,3 % vs. 5,8 %; RR 1,44 (95 % CI 1,22–1,71); p < 0,001). Pankreaskarzinome traten unter Liraglutid numerisch häufiger auf als unter Placebo (13 Patienten vs. 5 Patienten; 0,3 % vs. 0,1 %, p = 0,06).

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen(1;3;4;12)\*

### □ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

### □ Interaktionen

- Die durch Liraglutid verzögerte Magenentleerung kann die Resorption gleichzeitig oral angewandeter Arzneimittel beeinflussen. Interaktionsstudien zeigten keine klinisch relevante Verzögerung der Resorption, daher ist keine Dosisanpassung erforderlich. Einige Patienten berichteten aber von mindestens einer schweren Durchfall-Episode unter Liraglutid. Diarrhö kann die Resorption oraler Arzneimittel beeinträchtigen.
- Bei Patienten, die mit Cumarin-Derivaten (z. B. Phenprocoumon, Warfarin) behandelt werden, wird zu Beginn der Liraglutid-Behandlung eine häufigere Überwachung der 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.
- Liraglutid ist kein Ersatz für Insulin.
- Bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien I–II liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Liraglutid sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III–IV. Liraglutid wird deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen.

- Bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Die Anwendung von Liraglutid wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, da sie mit gastrointestinalen Nebenwirkungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, verbunden ist.

- In Kombination mit Sulfonylharnstoffen kann Liraglutid zu schweren Hypoglykämien führen; diese sind auf die Sulfonylharnstoffwirkung zurückzuführen und nehmen bei Niereninsuffizienz zu.

- Die Anwendung anderer GLP-1-Analoga ist mit einem Pankreatitisrisiko assoziiert. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Liraglutid abzusetzen; wird eine akute Pankreatitis bestätigt, ist die Behandlung mit Liraglutid nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

- Über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Schilddrüse einschließlich erhöhter Calcitonin-Konzentrationen im Blut, Struma und Schilddrüsen-Neoplasien wurde, insbesondere bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung, berichtet. Liraglutid sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden.

- Patienten, die Liraglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin erhalten, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Basalinsulin-Dosis gesenkt werden.

\* 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. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

- Bei mit Liraglutid behandelten Patienten wurde über Anzeichen und Symptome von Dehydrierung einschließlich Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutem Nierenversagen berichtet. Mit Liraglutid behandelte Patienten müssen

auf das potenzielle Dehydrierungsrisiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen.

Nebenwirkungen	
sehr häufig (≥ 1/10)	Übelkeit, Durchfall
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Nasopharyngitis, Bronchitis, Hypoglykämie, Anorexie, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Schwindel, erhöhte Herzfrequenz, Erbrechen, Dyspepsie, Oberbauchschmerzen, Obstipation, Gastritis, Flatulenz, abdominelles Spannungsgefühl, gastroösophageale Refluxkrankheit, abdominale Beschwerden, Zahnschmerzen, Ausschlag, Erschöpfung, Reaktionen an der Injektionsstelle, erhöhte Amylase, erhöhte Lipase
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Dehydrierung, Cholelithiasis, Cholezystitis, Urtikaria, Juckreiz, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, akutes Nierenversagen, Unwohlsein
selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	anaphylaktische Reaktionen, Darmverschluss
sehr selten (< 1/10.000)	Pankreatitis (einschließlich nekrotisierender Pankreatitis)

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	Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60–90 ml/min bzw. 30–59 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Keine Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min), einschließlich terminaler Niereninsuffizienz.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht zu empfehlen. Keine Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Liraglutid soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden; hier ist stattdessen die Anwendung von Insulin zu empfehlen. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, soll die Behandlung mit Liraglutid abgebrochen werden. Bei Kinderwunsch oder eintretender Schwangerschaft soll die Behandlung abgebrochen werden. Keine Anwendung in der Stillzeit.

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3,4</sup>
<b>GLP-1-Analoga</b>				
Albiglutid	Eperzan® 30 mg, 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  Einzeldosispen	5,7 mg <sup>5</sup>	30 mg / Woche	1286,10
			50 mg / Woche	1286,10
Dulaglutid	Trulicity® 0,75 mg Injektionslösung  Fertipen	0,16 mg <sup>5</sup>	0,75 mg / Woche	1324,56 <sup>6</sup>
Exenatid	Byetta® 5 µg, 10 µg Injektionslösung  Fertipen	15 µg <sup>5</sup>	10 µg / Tag <sup>7</sup>	1362,79 <sup>6,8</sup>
			20 µg / Tag	1257,59 <sup>6,8</sup>
Exenatid	Budyreon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension  Fertipen	0,286 mg <sup>5</sup> (Depotinjektion)	2 mg / Woche	1456,78
Liraglutid	Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung  Fertipen	1,2 mg <sup>5</sup>	1,2 mg / Tag <sup>9</sup>	1308,84 <sup>6</sup>
			1,8 mg / Tag	1963,26 <sup>6</sup>
<b>Insuline und Insulinanaloga</b>				
Insulin-Isophan, human (Basalinsulin)	Humulin® Basal (NPH) KwikPen™ <sup>10</sup> ,	40 E. <sup>5</sup>	0,5 – 1 I.E. / kg KG / Tag	377,26 <sup>6,8,11</sup> – 754,53 <sup>6,8,11</sup>
	Insuman® Basal SoloStar®,			403,57 <sup>6,8,11</sup> – 807,14 <sup>6,8,11</sup>
	Insulatard® FlexPen®,			405,84 <sup>6,8,11</sup> – 811,67 <sup>6,8,11</sup>
	Protaphane® InnoLet® / FlexPen®			406,25 <sup>6,11</sup> – 812,50 <sup>6,11</sup>
	100 I.E./ml Injektionssuspension Fertipen			
Insulin-Isophan, human (Basalinsulin)	Berlinsulin® H Basal 100 I.E./ml Injektionssuspension  Patrone für Pen <sup>12</sup>	40 E. <sup>5</sup>	0,5 – 1 I.E. / kg KG / Tag	377,50 <sup>6,11,13</sup> – 754,99 <sup>6,11,13</sup>
Insulin glargin	Lantus® SoloStar® 100 E./ml Injektionslösung  Fertipen	40 E. <sup>5</sup>	0,5 – 1 E. / kg KG / Tag	616,66 <sup>6,8,11</sup> – 1233,32 <sup>6,8,11</sup>
Insulin glargin	Biosimilar (Abasaglar®) 100 E./ml Injektionslösung  Fertipen	40 E. <sup>5</sup>	0,5 – 1 E. / kg KG / Tag	541,76 <sup>6,8,11</sup> – 1083,52 <sup>6,8,11</sup>

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3,4</sup>
Insulin glargin	Toujeo® 300 E./ml Injektionslösung	40 E. <sup>5</sup>	0,2 E. / kg KG / Tag <sup>14</sup>	241,52 <sup>6,8,11</sup>
	Fertigpen			
Insulin detemir	Levemir® FlexPen® 100 E./ml Injektionslösung	40 E. <sup>5</sup>	0,5 – 1 E. / kg KG / Tag	621,88 <sup>6,8,11</sup> – 1243,77 <sup>6,8,11</sup>
	Fertigpen			
<b>SGLT2-Inhibitoren</b>				
Empagliflozin	Jardiance® 10 mg, 25 mg	17,5 mg <sup>15</sup>	10 mg / Tag	657,22 <sup>8</sup>
	Filmtabletten		25 mg / Tag	657,22 <sup>8</sup>
<b>Biguanid</b>				
Metforminhydrochlorid	Generikum 500 mg, 850 mg, 1000 mg	2000 mg <sup>15</sup>	1500 mg / Tag <sup>16</sup>	77,62
	Filmtabletten		2550 mg / Tag <sup>16</sup>	85,78
			3000 mg / Tag	88,45
<b>Sulfonylharnstoffe</b>				
Glibenclamid	Generikum 1,75 mg, 3,5 mg <sup>17</sup>	7 mg <sup>15</sup> mikrokristall. Substanz	1,75 mg / Tag	25,77
	Tabletten		3,5 mg / Tag	25,85
			10,5 mg / Tag	77,56
Glimepirid	Generikum 1 mg, 3 mg, 6 mg	2 mg <sup>15</sup>	1 mg / Tag	29,38
	Tabletten		3 mg / Tag	59,23
			6 mg / Tag	121,00

Stand Lauertaxe: 15.01.2018

<sup>1</sup>nach (14); <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation (FI); <sup>3</sup>Kostenberechnung bezogen auf die Dosis der FI anhand des kostengünstigsten

Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt;

<sup>4</sup>Kosten für die Blutzuckerselbstkontrolle sind nicht enthalten und können je nach Wirkstoff unterschiedlich hoch sein; <sup>5</sup>parenteral;

<sup>6</sup>Kosten für Nadeln nicht enthalten; <sup>7</sup>Anfangsdosis für mind. 1 Monat; <sup>8</sup>preisgünstiger Import; <sup>9</sup>Anfangsdosis bis zu 1 Woche: 0,6 mg/d;

<sup>10</sup>preisgünstiger Import von Huminsulin® Basal KwikPen™; <sup>11</sup>Kostenberechnung für eine 76,3 kg schwere Person (15); <sup>12</sup>als Fertigpen nicht

verfügbar; <sup>13</sup>Kosten für Pen nicht enthalten; <sup>14</sup>Anfangsdosis; <sup>15</sup>oral; <sup>16</sup>bezieht sich auf die 3-malige Gabe von 500 bzw. 850 mg/d; <sup>17</sup>es wird

zusätzlich ein Präparat in nicht mikronisierter Form angeboten (Maninil® 1 mg, 5 mg Tabletten).

Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen/

Titrierungsempfehlungen sowie Dosierungen bei Kombinationstherapie sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung

erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

1. EMA: Victoza®: European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001026/WC500050016.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001026/WC500050016.pdf) (letzter Zugriff: 24. Januar 2017). Stand: 09. Juli 2009.
2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322.
3. EMA: Victoza®: European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001026/WC500234759.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001026/WC500234759.pdf) (letzter Zugriff: 24. Januar 2017). Stand: 22. Juni 2017.
4. Novo Nordisk: Fachinformation "Victoza®". Stand: Juli 2017.
5. FDA: FDA Briefing Materials – Table of contents – Liraglutide – April 2, 2009: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4422b2-01-FDA.pdf>. Letzter Zugriff: 24. Januar 2018.
6. FDA: FDA Briefing Document Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting (EMDAC) June 20, 2017 <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM563334.pdf>. Letzter Zugriff: 24. Januar 2018.
7. Garber A, Henry R, Ratner R et al.: Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473-481.
8. 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.
9. Nauck M, Frid A, Hermansen K et al.: Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, 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.
10. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al.: Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2046-2055.
11. 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.
12. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): IQWiG-Berichte - Nr. 530 - Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid - Rapid Report - Auftrag A17-09 - Version 1.0: [https://www.iqwig.de/download/A17-09\\_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid-Rapid-Report\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid-Rapid-Report_V1-0.pdf). Letzter Zugriff: 24. Januar 2018.
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322, Supplementary Appendix.
14. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Berlin 2018.
15. Statistisches Bundesamt (Destatis): Ergebnisse des Mikrozensus 2013, Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. Wiesbaden. Letzter Zugriff: 24. Januar 2018.

Sie finden das Fortbildungsportal der KBV im Sicherem Netz der Ärzte und Psychotherapeuten. Sollten Sie dafür noch keinen Anschluss haben, wenden Sie sich bitte an Ihre KV. Nähere Informationen finden Sie auch online unter [http://www.kbv.de/html/sicheres\\_netz.php](http://www.kbv.de/html/sicheres_netz.php).