

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Semaglutid (Ozempic®)*

Novo Nordisk Pharma GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.10.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	20
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	21

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung von T2DM .....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	19
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	20

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 1: Molekülstruktur von Semaglutid [24, 25]..... 8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CVOT	Kardiovaskuläre Langzeitstudie ( <i>Cardiovascular outcome trial</i> )
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ( <i>Estimated glomerular filtration rate</i> )
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
Exenatid ER	Exenatid <i>extended release</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-ähnliches Peptid-1 ( <i>Glucagon-like peptide-1</i> )
GLP-1R	GLP-1 Rezeptor
MACE	Schweres kardiovaskuläres Ereignis ( <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> )
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PPAR- $\gamma$	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor- $\gamma$ ( <i>Peroxisome Proliferator activated receptor-<math>\gamma</math></i> )
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2 ( <i>Sodium glucose cotransporter-2</i> )
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Semaglutid</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Ozempic®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A10BJ06</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14352872	EU/1/17/1251/002	0,25 mg	1 Fertigpen à 1,5 mL (1,34 mg Semaglutid pro mL Injektionslösung) + 4 Injektionsnadeln
14352889	EU/1/17/1251/003	0,5 mg	1 Fertigpen à 1,5 mL (1,34 mg Semaglutid pro mL Injektionslösung) + 4 Injektionsnadeln
14439231	EU/1/17/1251/004	0,5 mg	3 Fertigpens à 1,5 mL (1,34 mg Semaglutid pro mL Injektionslösung) + 12 Injektionsnadeln
14439248	EU/1/17/1251/006	1,0 mg	3 Fertigpens à 3,0 mL (1,34 mg Semaglutid pro mL Injektionslösung) + 12 Injektionsnadeln

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) ist eine chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung, die durch eine Dysfunktion der insulinvermittelten Regulierung des Blutzuckers charakterisiert ist. Sie wird durch eine verminderte Insulinsekretion aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas, eine verminderte Insulinaktivität im peripheren Gewebe (Insulinresistenz) oder eine Kombination dieser beiden Defekte verursacht. Darüber hinaus können eine exzessive Glucagonsekretion, eine Steigerung der Gluconeogenese, sowie ein verminderter Inkretin-Effekt zur Pathogenese des T2DM beitragen [1]. In der Summe führen diese Faktoren zu chronischer Hyperglykämie, welche unbehandelt mit einem hohen Risiko für mikro- und makrovaskuläre Langzeitfolgen assoziiert ist [2]. Zu diesen schwerwiegenden Komplikationen des T2DM gehören beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall [2].

#### Wirkmechanismus von GLP-1 und GLP-1 Analoga

Semaglutid ist ein GLP-1 Analogon mit hoher Ähnlichkeit zum humanen GLP-1 (*Glucagon-like-peptide 1*) [3]. GLP-1 zählt zu den als Inkretine bezeichneten gastrointestinalen Hormonen. Es wird abhängig vom Blutzuckerspiegel aus endokrinen L-Zellen des Dünndarms sezerniert und gelangt über den Blutkreislauf zu seinem in verschiedenen Zielorganen exprimierten spezifischen GLP-1 Rezeptor [4]. Durch die Bindung an GLP-1 Rezeptoren in der Zellmembran der  $\beta$ -Zellen des Pankreas stimuliert GLP-1 die Insulinsekretion (insulinotrope Wirkung) [5, 6].

Sowohl endogenes GLP-1 als auch GLP-1 Analoga wie Semaglutid binden selektiv an den GLP-1 Rezeptor (GLP-1R), der zur Familie der G-Protein-gekoppelten Transmembranrezeptoren gehört. Die Bindung von GLP-1 an GLP-1R triggert eine Signalkaskade, die zur Aktivierung der Adenylatzyklase und damit zu einem Anstieg der intrazellulären Konzentration des cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) führt, welches für die nachgeschaltete Signaltransduktion verantwortlich ist [7]. Die pharmakologischen Wirkmechanismen der GLP-1 Rezeptor-Agonisten, spiegeln die funktionellen Effekte des endogenen GLP-1 Hormons wieder.

### ***Pankreatische Effekte von GLP-1 und GLP-1 Analoga***

Zu den GLP-1-vermittelten Wirkungen gehören neben der glukoseabhängigen Steigerung der Insulinsekretion eine Hochregulation der Proteinbiosynthese von Insulin, Glucokinase und des Glukosetransporters. Außerdem vermittelt GLP-1 eine ebenfalls glukoseabhängige Verminderung der Glucagonsekretion, wodurch letztlich die Gluconeogenese in der Leber herabgesetzt wird [5, 6].

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit T2DM zwar die dosisabhängige Insulinsekretion als Antwort auf endogene Inkretine vermindert ist, GLP-1 jedoch auch bei diesen Patienten insulinotrop wirkt, wenn es in supraphysiologischen Konzentrationen verabreicht wird [8, 9]. Daher stellen GLP-1 Analoga wie Semaglutid eine effektive Möglichkeit zur medikamentösen Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit T2DM dar. Basierend auf ihrer blutzuckerabhängigen Wirkung bergen GLP-1 Analoga im Gegensatz zu Insulin und einigen insulinotropen oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen oder Gliniden (s. unten) nur ein geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko [10-12].

### ***Extrapankreatische Effekte von GLP-1 und GLP-1 Analoga***

Der GLP-1R wird außer in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas auch im peripheren und zentralen Nervensystem, in verschiedenen Geweben des Gastrointestinaltrakts, in den glatten Muskelzellen der Arterien- und Arteriolen von Niere und Lunge, im Herz sowie in bestimmten Zellen des Immunsystems exprimiert [1, 4]. Zu den extrapancreatischen pharmakologischen Effekten der GLP-1 Analoga gehören eine leicht verzögerte Magenentleerung, sowie die Einstellung eines Sättigungsgefühls und verminderter Appetit. Basierend auf diesen Effekten wirken sowohl natives GLP-1 als auch GLP-1 Analoga regulierend auf Energieaufnahme und Körpergewicht [13, 14]. Darüber hinaus senken GLP-1 Rezeptor-Agonisten den Blutdruck und erhöhen die Herzfrequenz [15]. Eine kürzlich identifizierte genetische Variante des humanen GLP-1R, die mit niedrigem Nüchtern-Glukosespiegel und verringertem T2DM-Risiko assoziiert ist, zeigt einen Schutz gegenüber koronarer Herzkrankheit.

### ***Kardiovaskuläre Risikoreduktion unter GLP-1 Analoga und SGLT-2 Inhibitoren***

In verschiedenen kardiovaskulären Langzeitstudien (*Cardiovascular Outcome Trials* (CVOTs)) konnte in den letzten Jahren eine Reduktion kardiovaskulärer Folgekomplikationen des T2DM unter Therapie mit GLP-1 Analoga und SGLT-2 Inhibitoren gezeigt werden. Zu den untersuchten Endpunkten gehören schwere kardiale Komplikationen (*Major Adverse Cardiac Events*, MACE), kardiovaskuläre Sterblichkeit sowie Gesamtmortalität [16].

Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 [17], welche die kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid untersucht, sind Teil dieser Nutzenbewertung und werden in Modul 4E ausführlich diskutiert.

### Halbwertszeit von GLP-1 und GLP-1 Analoga

Natives GLP-1 wird unter physiologischen Bedingungen innerhalb weniger Minuten durch das Enzym Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inaktiviert, weshalb ein therapeutisches Potential zur Behandlung von T2DM nicht gegeben ist. Zwei Klassen von Antidiabetika beruhen jedoch direkt auf der blutzuckersenkenden Wirkung von GLP-1: Während DPP-4 Inhibitoren die Serumkonzentration an aktivem endogenen GLP-1 erhöhen [18, 19] imitieren GLP-1 Analoga die Wirkung des endogenen GLP-1. Die therapeutisch eingesetzten GLP-1 Analoga sind durch strukturelle Modifikationen gegenüber dem enzymatischen Abbau durch DPP-4 stabilisiert. Sie weisen daher im Vergleich zu endogenem GLP-1 eine erhöhte Plasmahalbwertszeit. Dabei unterscheiden sich die einzelnen Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Wirkungsdauer und damit in der Häufigkeit ihrer Anwendung. Während das kurz wirksame Exenatid [20] 2-mal täglich und Liraglutid [21] 1-mal täglich subkutan injiziert werden, wird Semaglutid s.c. als lang wirksames GLP-1 Analogon nur 1-mal wöchentlich angewendet. Ebenfalls 1-mal wöchentlich angewendet werden Exenatid ER (*Extended Release*) [22] sowie Dulaglutid [23].

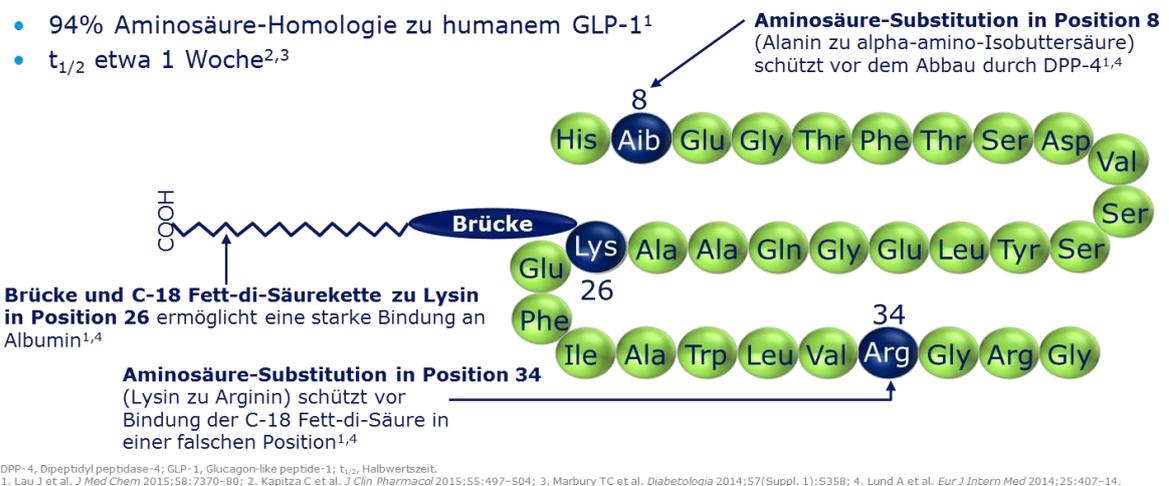


Abbildung 1: Molekülstruktur von Semaglutid [24, 25]

Semaglutid besitzt eine Sequenzhomologie von 94 % zum humanen-GLP-1 (Abbildung 1). Im Einzelnen weist das Semaglutid-Molekül die folgenden Modifikationen auf:

- eine Modifikation an Position 8 (Alanin zu 2-Amino-2-Methylpropionsäure) des Peptidrückrats und ein Aminosäureaustausch an Position 34 von Lysin zu Arginin
- ein hydrophiler *Spacer* zwischen Lysin an Position 26 und dem  $\gamma$ -Glutamat, an welches die Fettsäure gebunden ist

- iii) eine C18-Dicarboxylsäure mit terminaler Carboxylgruppe

Die Aminosäuremodifikation stabilisiert das Semaglutid s.c. -Molekül gegenüber dem enzymatischen Abbau durch DPP-4. Der *Spacer* und die Fettsäure tragen dazu bei, dass Semaglutid im Blut mit hoher Affinität an das Transportprotein Albumin bindet, wodurch die Degradation durch DPP-4 und unspezifischer Peptidasen verlangsamt und eine verzögerte renale Elimination erreicht wird. Dadurch wird die bereits beschriebene Verlängerung der Halbwertszeit erreicht und die einmal wöchentliche Gabe von Semaglutid s.c. ermöglicht.

### **Zusammenfassung des Wirkmechanismus**

Semaglutid ist ein GLP-1 Analogon, dessen Aminosäuresequenz eine Sequenzhomologie von 94 % zum humanen GLP-1 aufweist. Semaglutid wirkt als GLP-1 Rezeptor-Agonist, der selektiv an den GLP-1-Rezeptor bindet und diesen aktiviert.

GLP-1 ist ein physiologisches Hormon, das mehrere Aufgaben bei der Glukose- und Appetitregulierung sowie im kardiovaskulären System hat. Die glukose- und appetitregulierenden Funktionen werden spezifisch über GLP-1 Rezeptoren im Pankreas und im Gehirn vermittelt. GLP-1-Rezeptoren sind außerdem auch im Herz, Gefäßsystem, Immunsystem und in den Nieren exprimiert. Verglichen mit nativem GLP-1 weist Semaglutid eine verlängerte Halbwertszeit von ungefähr einer Woche auf. Der Hauptmechanismus der Verzögerung ist die Albuminbindung, die eine verminderte renale *Clearance* und den Schutz vor metabolischem Abbau zur Folge hat. Darüber hinaus ist Semaglutid gegen den Abbau durch das Enzym Dipeptidylpeptidase-4 (DDP-4) stabilisiert. Durch seine verlängerte Halbwertszeit ist Semaglutid im Vergleich zu Exenatid (2-mal tägliche Anwendung) und Liraglutid (1-mal tägliche Anwendung) für die 1-mal wöchentliche subkutane Anwendung geeignet.

Semaglutid senkt den Blutzuckerspiegel glukoseabhängig durch Stimulation der Insulinsekretion und Senkung der Glucagonsekretion wenn ein hoher Blutzuckerspiegel vorliegt. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht gleichzeitig mit einer leicht verlangsamtentleerung des Magens in der frühen postprandialen Phase einher. Während einer Hypoglykämie verringert Semaglutid die Sekretion von Insulin, vermindert dabei aber nicht die Glucagonsekretion. Aufgrund dieser glukoseabhängigen Wirkung zeichnet sich Semaglutid im Gegensatz zu Insulin und einigen insulinotropen Antidiabetika, wie den Sulfonylharnstoffen, durch ein geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko aus.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

**Weitere Antidiabetika**

Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) kommen für die Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus neben GLP-1 Rezeptor-Agonisten verschiedene orale Antidiabetika ((Metformin, Sulfonylharnstoffe, Alpha-Glucosidase Inhibitoren, DPP-4 Inhibitoren (Gliptine), Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitoren (Gliflozine), Glinide und Glitazone) sowie Insuline in Betracht [26]. Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sind neben der Beachtung von Zulassung und Kontraindikationen prinzipiell Kriterien wie Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte, Eignung des Wirkmechanismus, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil (z. B. Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme), Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik für die individuelle Indikationsstellung, individuelle Wirkung und Verträglichkeit, Patientenpräferenzen und Patientensicherheit zu berücksichtigen [26].

Die nachfolgend beschriebenen Wirkmechanismen der zur Behandlung von T2DM zugelassenen Arzneimittel wurden hauptsächlich den entsprechenden Fachinformationen entnommen (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung von T2DM

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus	Nebenwirkungen
<b>Semaglutid</b>	A10BJ06	<b>GLP-1 Rezeptor - Agonisten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinotrop (glukoseabhängig)</li> <li>• Stimulation der Insulinsekretion über Bindung an GLP-1 Rezeptoren</li> <li>• Verringerung der Glucagonsekretion</li> <li>• Verzögerung der Magenentleerung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein intrinsische Risiko für Hypoglykämie</li> <li>• Gastrointestinale Beschwerden</li> </ul>
<b>Exenatid</b> Quelle: Fachinformation Byetta® [20], <b>Exenatid ER</b> Quelle: Fachinformation Bydureon® [22]	A10BJ01			
<b>Liraglutid</b> Quelle: Fachinformation Victoza® [21]	A10BJ02			
<b>Lixisenatid</b> <sup>1</sup>	A10BJ03			
<b>Albiglutid</b> Quelle: Fachinformation Eperzan® [27]	A10BJ04			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus	Nebenwirkungen
<b>Dulaglutid</b> Quelle: Fachinformation Trulicity® [23]	A10BJ05			
<b>Metformin</b> (generisch) Quelle: Fachinformation Glucophage® [28]	A10BA02	Biguanide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht insulinotrop</li> <li>• Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Gluconeogenese und der Glykogenolyse</li> <li>• Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit eine Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung</li> <li>• Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption</li> <li>• Stimulation der intrazellulären Glykogensynthese durch die Wirkung auf die Glykogensynthese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein intrinsisches Risiko für Hypoglykämien</li> <li>• Gastrointestinale Beschwerden</li> <li>• Laktatazidose bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion</li> </ul>
<b>Glibenclamid</b> (generisch) Quelle: Fachinformation Euglucon® [11]	A10BB01	Sulfonylharnstoffe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinotrop (glukoseunabhängig)</li> <li>• Stimulierung der Insulinsekretion über Erhöhung der cytosolischen Kalziumkonzentration</li> <li>• Stimulierung der Glukoseaufnahme ins Gewebe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrinsisches Risiko für Hypoglykämien</li> <li>• Gewichtszunahme</li> <li>• Gastrointestinale Beschwerden</li> <li>• Nur bedingt für die Langzeitmonotherapie des T2DM geeignet</li> </ul>
<b>Glimepirid</b> (generisch) Quelle: Fachinformation Amaryl® [10]	A10BB12			
<b>Glipizid</b> <sup>1</sup>	A10BB07			
<b>Gliclazid</b> (generisch) Quelle: Fachinformation DIAMICRON UNO® [29]	A10BB09			
<b>Acarbose</b> (generisch) Quelle: Fachinformation Glucobay® [30]	A10BF01	Alpha-Glukosidase Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-insulinotrop</li> <li>• Verzögerung des postprandialen Anstiegs des Blutzuckerspiegels durch Hemmung der intestinalen Alphaglukosidasen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein intrinsisches Risiko für Hypoglykämien</li> <li>• Gastrointestinale Beschwerden</li> </ul>
<b>Miglitol</b> <sup>2</sup>	A10BF02			
<b>Sitagliptin</b> Quelle: Fachinformation Januvia® [18]	A10BH01	DPP-4 Inhibitoren (Gliptine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinotrop (glukoseabhängig)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein intrinsisches Risiko für Hypoglykämie</li> </ul>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus	Nebenwirkungen
<b>Vildagliptin</b> Quelle: Fachinformation Vildagliptin 1 A Pharma [31]	A10BH02		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Plasmakonzentration an endogenem GLP-1 durch Hemmung der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinale Beschwerden</li> <li>• Erhöhtes Infektrisiko</li> <li>• Verdacht der Zunahme von Pankreatitis und Pankreastumoren</li> </ul>
<b>Saxagliptin</b> Quelle: Fachinformation Onglyza® [19]	A10BH03			
<b>Linagliptin</b> <sup>1</sup>	A10BH05			
<b>Dapagliflozin</b> Quelle: Fachinformation Forxiga® [32]	A10BK01	SGLT-2 Inhibitoren (Gliflozine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-insulinotrop</li> <li>• Hemmung der renalen Glukoseresorption durch Inhibition des Natrium-Glukose-Cotransporters-2 (SGLT-2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Harnwegsinfektionen</li> <li>• Genitalinfektionen</li> <li>• Kein intrinsisches Risiko für Hypoglykämien</li> </ul>
<b>Canagliflozin</b> <sup>1</sup>	A10BK02			
<b>Empagliflozin</b> Quelle: Fachinformation Jardiance® [33]	A10BK03			
<b>Ertugliflozin</b> <sup>3</sup> Quelle: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Steglatro® [34]	A10BK04			
<b>Repaglinid</b> (generisch) Quelle: Fachinformation NovoNorm® [12]	A10BX02	Glinide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinotrop (glukoseunabhängig)</li> <li>• Den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung mit rascherem Wirkungseintritt und kürzerer Wirkungsdauer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrinsisches Risiko für Hypoglykämien</li> <li>• Gewichtszunahme</li> </ul>
<b>Nateglinid</b> Quelle: Fachinformation STARLIX® [35]	A10BX03			
<b>Rosiglitazon</b> <sup>1</sup>	A10BG02	Glitazone (Thiazolidendione)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-insulinotrop</li> <li>• Wahrscheinlich Steigerung der Insulin-Sensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen über Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor-<math>\gamma</math> (PPAR-<math>\gamma</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein intrinsisches Risiko für Hypoglykämien</li> <li>• Infektion der oberen Atemwege</li> <li>• Hypästhesie</li> <li>• Sehstörungen</li> <li>• Knochenbrüche</li> <li>• Gewichtszunahme</li> </ul>
<b>Pioglitazon</b> (generisch) Quelle: Fachinformation Actos® [36]	A10BG03			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus	Nebenwirkungen
<u>Humaninsuline:</u>		Insuline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verstärkte Aufnahme von Glukose aus dem Blut ins Gewebe durch Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren von Muskel- und Fettzellen</li> <li>• Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrinsische Risiko für Hypoglykämien</li> <li>• Gewichtszunahme</li> </ul>
Normalinsuline (generisch) Quelle: Fachinformation Actrapid® [37]	A10AB01			
Verzögerungsinsuline (NPH-Insuline) (generisch) Quelle: Fachinformation Huminsulin® [38]	A10A C01			
Mischinsuline (Normal/NPH <sup>3</sup> ) (generisch) Quelle: Fachinformation Actraphane® [39]	A10AD01			
<u>Insulin Analoga:</u>				
Kurz wirksame Insulin Analoga:				
<b>Insulin lispro</b> (generisch) Quelle: Fachinformation HUMALOG® [40]	A10AB04			
<b>Insulin aspart</b> (generisch) Quelle: Fachinformation NovoRapid® [41]	A10AB05			
<b>Insulinglulisin</b> (generisch) Quelle: Fachinformation Apidra® [42]	A10AB06			
Lang wirksame Insulin Analoga:				
<b>Insulin glargin</b> (generisch) Quelle: Fachinformation Toujeo® [43]	A10AE04			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus	Nebenwirkungen
<b>Insulin detemir</b> (generisch) Quelle: Fachinformation Levemir® [44]	A10AE05			
Mischinsuline (Kurzwirksame Insulin Analoga/NPH <sup>4</sup> ) (generisch) Quelle: Fachinformation NovoMix®30 [45]	A10AD05			
<sup>1</sup> Derzeit in Deutschland außer Vertrieb. <sup>2</sup> In Deutschland nur als Import verfügbar. Keine Fachinformation verfügbar. <sup>3</sup> In Deutschland als feste Kombination mit Sitagliptin (Handelsname Steglujan® [46]) verfügbar. <sup>4</sup> Verschiedene Mischinsuline verfügbar.				

**Andere GLP-1 Analoga**

Zu den in Deutschland zugelassenen GLP-1 Rezeptor-Agonisten gehören neben Semaglutid die Wirkstoffe Exenatid, Exenatid ER, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid und Dulaglutid [23]. Lixisenatid wird in Deutschland und Albiglutid weltweit nicht mehr vertrieben.

Der Inkretin-mimetische Wirkmechanismus aller GLP-1 Analoga entspricht dem oben beschriebenen Mechanismus. GLP-1 Rezeptor-Agonisten zeichnen sich vor allem durch ihre blutzuckerabhängige antihyperglykämische Wirkung aus. Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen dieser Klasse bestehen hinsichtlich der strukturellen Ähnlichkeit zu nativem humanen GLP-1 sowie einer eventuellen Fusion mit anderen Molekülen. Beide Arten der Modifikation beeinflussen die Serumhalbwertszeit sowie die Löslichkeit des jeweiligen Moleküls.

**Semaglutid unterscheidet sich von den bisher eingesetzten GLP-1 Analoga Exenatid [20] zur 2-mal täglichen und Liraglutid [21] zur 1-mal täglichen Anwendung durch die verlängerte Halbwertszeit von etwa einer Woche, sodass es zur 1-mal wöchentlichen subkutanen Anwendung geeignet ist. Ebenfalls 1-mal wöchentlich werden das lang wirksame Exenatid ER [22] und Dulaglutid [23] angewendet.**

**Metformin**

Das Biguanid Metformin ist laut Nationaler Versorgungsleitlinie das Antidiabetikum der ersten Wahl [26]. Metformin bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es wirkt nicht insulinotrop und hat daher ein geringes intrinsisches Risiko für Hypoglykämien [28].

Laut Fachinformation beruht die Wirkung von Metformin wahrscheinlich auf drei verschiedenen Mechanismen: Die Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Gluconeogenese und der Glykogenolyse, die Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit eine Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung sowie die Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption. Metformin stimuliert außerdem die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase [28].

Als sehr häufige Nebenwirkungen der Metformin-Therapie treten gastrointestinale Beschwerden auf [26]. Metformin ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) kontraindiziert. Eine besonders schwerwiegende Komplikation der Metformin-Therapie bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion stellt die Laktatazidose dar [28].

**Semaglutid unterscheidet sich als GLP-1 Analogon in seinem Wirkmechanismus grundlegend von Metformin. Darüber hinaus ist Semaglutid im Gegensatz zu Metformin auch für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geeignet. Während Metformin 2-mal bis 3-mal täglich eingenommen wird [28], wird Semaglutid nur 1-mal wöchentlich subkutan injiziert.**

### *Sulfonylharnstoffe*

Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid oder Glimperid steigern die Insulinsekretion aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas (insulinotrope Wirkung). Ihr Wirkmechanismus beruht auf dem Schließen der ATP-abhängigen Kaliumkanäle in der Zellmembran der  $\beta$ -Zellen. Der verminderte Kaliumstrom führt zu einer Depolarisation der Zelle, die wiederum das Öffnen der Kalziumkanäle und dadurch den vermehrten Einstrom von Kalzium in die Zelle bewirkt. Die erhöhte cytosolische Kalziumkonzentration führt schließlich zu einer vermehrten exozytotischen Freisetzung von Insulin. Darüber hinaus besitzen die Sulfonylharnstoffe extrapankreatische Aktivität, zu der u.a. die Stimulierung der Glukoseaufnahme ins Gewebe gehört [10]. Die glukoseunabhängige insulinotrope Wirkung der Sulfonylharnstoffe geht mit einem intrinsischen Hypoglykämierisiko einher. Weitere Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, sowie gastrointestinale Beschwerden. Die Nationale Versorgungsleitlinie weist außerdem drauf hin, dass Sulfonylharnstoffe nur bedingt für die Langzeitmonotherapie des T2DM geeignet sind, da ihre Wirkung im Behandlungsverlauf nachlässt [26].

**Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen, die eine glukoseunabhängige, generelle Stimulation der Insulinsekretion bewirken, stimuliert Semaglutid die Freisetzung von Insulin abhängig vom Plasmaglukosespiegel und birgt dadurch ein geringeres intrinsisches Risiko für Hypoglykämien. Außerdem führt Semaglutid nicht zu einer Gewichtszunahme. Während Glibenclamid und Glimperid 1-mal täglich eingenommen werden [11, 28], wird Semaglutid nur 1-mal wöchentlich subkutan injiziert.**

### ***Alpha-Glukosidase Inhibitoren***

Die Alpha-Glukosidase Inhibitoren Acarbose und Miglitol hemmen intestinale Alpha-Glukosidasen, welche am Abbau von Di-, Oligo- und Polysacchariden beteiligt sind. Dies führt zu einem verzögerten postprandialen Anstieg des Blutzuckerspiegels [30]. Die plasmaglukosesenkende Wirkung der Alpha-Glukosidase Inhibitoren ist relativ schwach. Häufige Nebenwirkungen sind vor allem zu Therapiebeginn gastrointestinale Beschwerden, die in Kombination mit Metformin vermehrt auftreten [26].

**Im Gegensatz zu den Alpha-Glukosidase Inhibitoren reduziert Semaglutid den Blutglukosespiegel nicht indirekt durch eine verlangsamte Freisetzung von Glukose aus Kohlenhydraten, sondern über die glukoseabhängige Stimulation der Insulinsekretion. Basierend auf seinem Wirkmechanismus wirkt Semaglutid im Gegensatz zu Alpha-Glukosidase Inhibitoren auch einem durch die Aufnahme von Monosacchariden wie Glukose oder Fruktose verursachten Anstieg des Blutglukosespiegels entgegen.**

### ***DPP-4 Inhibitoren (Gliptine)***

Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin, Linagliptin, Alogliptin und (Linagliptin und Alogliptin sind derzeit in Deutschland nicht im Vertrieb) gehören zu den Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren. Sie erhöhen die Plasmakonzentration an aktiven endogenen Inkretinen, wie GLP-1 und *Glucose-dependent insulintropic Polypeptide* (GIP), indem sie deren enzymatischen Abbau durch die Peptidase DPP-4 hemmen. Der blutzuckersenkende Effekt der DPP-4 Inhibitoren ist damit indirekt vergleichbar mit den GLP-1 Rezeptor-Agonisten und beruht neben einer Steigerung der Insulinsynthese- und Sekretion aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas auf einer verstärkten Aufnahme von Glukose ins Gewebe und einer Senkung der Glucagonsekretion. Die Wirkungen von GLP-1 und GIP (und damit der DPP-4) sind glukoseabhängig, so dass bei niedrigen Blutglukosespiegeln weder eine Stimulation der Insulinfreisetzung noch die Unterdrückung der Glucagonfreisetzung durch GLP-1 beobachtet werden [18]. Aufgrund ihres Wirkmechanismus besitzen DPP-4 Inhibitoren kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Häufige Nebenwirkungen der DPP-4 Inhibitoren sind gastrointestinale Beschwerden und ein höheres Risiko für Infekte [26].

**Zwar beruht die pharmakologische Wirkung sowohl der DPP-4 Inhibitoren als auch von Semaglutid auf dem Inkretin-Signalweg, dennoch unterscheiden sich die Wirkmechanismen grundlegend voneinander. Semaglutid ist ein GLP-1 Analogon, das an den GLP-1 Rezeptor bindet und diesen direkt aktiviert. DPP-4 Inhibitoren wirken dagegen indirekt, indem sie den Abbau von endogenen Inkretinen, und dabei insbesondere GLP-1, hemmen und durch den resultierenden Konzentrationsanstieg dieser Hormone deren Wirkung verstärken. Während DPP-4 Inhibitoren 1-mal täglich eingenommen werden [18, 19], wird Semaglutid nur 1-mal wöchentlich subkutan injiziert.**

### ***SGLT-2 Inhibitoren (Gliflozine)***

Die antihyperglykämische Wirkung von Dapagliflozin, Canagliflozin (in Deutschland außer Vertrieb), Empagliflozin und Ertugliflozin beruht auf der Hemmung der renalen Glukoserückresorption [26]. Die Gliflozine sind spezifische, kompetitive Inhibitoren des selektiv in der Niere exprimierten Natrium-Glukose-Cotransporters (SGLT)-2, welcher für die Rückresorption von Glukose aus dem glomerulären Filtrat in den Blutkreislauf verantwortlich ist. Folglich bewirken Gliflozine eine Reduktion der renalen Glukoserückresorption und eine vermehrte Ausscheidung von Glukose mit dem Urin [33]. Da die antihyperglykämische Wirkung der Gliflozine von der Nierenfunktion (eGFR) abhängig ist, wird laut Fachinformation die Anwendung von Dapagliflozin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nicht empfohlen [32]. Eine Therapie mit Empagliflozin sollte bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht begonnen bzw. bei Patienten mit persistierender eGFR von < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> abgesetzt werden [33].

**Der Wirkmechanismus der SGLT-2 Inhibitoren unterscheidet sich grundlegend von Semaglutid. Während das GLP-1 Analogon Semaglutid glukoseabhängig die Insulinsekretion fördert, hemmen SGLT-2 Inhibitoren die renale Glukoseresorption. Anders als die Gliflozine, ist Semaglutid auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geeignet. Im Gegensatz zu den Gliflozinen, die 1-mal täglich oral eingenommen werden, wird Semaglutid nur 1-mal wöchentlich subkutan angewendet.**

### ***Glinide***

Repaglinid und Nateglinid stimulieren durch einen den Sulfonylharnstoffen ähnlichen Wirkmechanismus die Insulinsekretion aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas [12], zeichnen sich jedoch durch einen rascheren Eintritt der insulinotropen Wirkung sowie eine kürzere Wirkungsdauer aus. Da die Glinide als Langzeittherapie bei ähnlichem Sicherheitsprofil keinen Vorteil gegenüber den Sulfonylharnstoffen aufweisen, empfiehlt die Nationale Versorgungsleitlinie ihren Einsatz derzeit nur in Ausnahmefällen, wie etwa Unverträglichkeiten von Vergleichsarzneimitteln [26]. Laut einer am 17. Juni 2010 durch den G-BA beschlossenen und am 1. Juli 2016 in Kraft getretenen Verordnungseinschränkung, dürfen Repaglinid und Netaglinid nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zu Lasten der GKV verordnet werden (niereninsuffiziente Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml/min soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist) [47].

**Ähnlich wie die Sulfonylharnstoffe, bewirken die Glinide eine glukoseunabhängige Stimulation der Insulinsekretion. Dagegen stimuliert Semaglutid die Freisetzung von Insulin abhängig vom Plasmaglukosespiegel und weist daher ein geringeres Risiko für Hypoglykämien auf.**

***Glitazone (Thiazolidindione)***

Die blutzuckersenkende Wirkung der Glitazone (Rosiglitazon und Pioglitazon) wird wahrscheinlich durch eine Verbesserung der Insulinresistenz vermittelt. Ihr Wirkmechanismus scheint auf der Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (*Peroxisome Proliferator activated receptor- $\gamma$*  (PPAR- $\gamma$ )) zu beruhen, was zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen führt. Pioglitazon reduziert die Glukoseproduktion in der Leber und steigert die periphere Glukoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz [36].

Rosiglitazon und Pioglitazon dürfen laut Beschluss des G-BA vom 17. Juni 2010 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden [48]. Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde am 01.11.2010 aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profiles vor allem bezüglich kardiovaskulärer Risiken eingestellt [49]. Häufige Nebenwirkungen von Pioglitazon sind Atemwegsinfektionen, Hypästhesie, Sehstörungen, Knochenbrüche und Gewichtszunahme [36].

**Während die Glitazone hauptsächlich durch eine Verbesserung der Insulinresistenz wirken, steigert Semaglutid die glukoseabhängige Insulinsekretion und unterscheidet sich daher in seinem Wirkmechanismus grundlegend von den Glitazonen.**

***Insuline (Humaninsulin, Insulinanaloga)***

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glukose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung der Freisetzung von Glukose aus der Leber [37].

Eine Insulintherapie ist laut Nationaler Versorgungsleitlinie angezeigt, wenn durch Diät und Bewegung allein und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Die Insulintherapie kann entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika durchgeführt werden. Zur Anwendung kommen heute fast nur noch Humaninsuline und daraus entwickelte Insulinanaloga, die sich hinsichtlich ihrer Wirkungskinetik in Gruppen einordnen lassen [26]. Zu den Humaninsulinen gehören die sogenannten Normalinsuline und die Verzögerungsinsuline (Neutrales Protamin Hagedorn (NPH)-Insuline). Zu den Insulinanaloga zählen die kurz wirksamen Insulinanaloga Insulin lispro [40], Insulin aspart [41] und Insulin glulisin [42] sowie die lang wirksamen Insulinanaloga Insulin glargin [42] und Insulin detemir [44]. Darüber hinaus stehen verschiedene Mischinsuline (kurz- und lang wirksam) zur Verfügung [26].

Zu den Nebenwirkungen der Insulintherapie gehören das hohe Risiko für Hypoglykämien sowie eine unerwünschte Gewichtszunahme [26].

**Im Gegensatz zu Insulinen und Insulinanaloga fördert Semaglutid die endogene Insulinsekretion glukoseabhängig. Dadurch weist Semaglutid ein geringeres Risiko für Hypoglykämien auf. Im Gegensatz zu teilweise komplexen Insulinregimen, die auf die Mahlzeiten abgestimmt werden müssen, wird Semaglutid nur 1-mal wöchentlich subkutan injiziert.**

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>„Ozempic® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- als <u>Monotherapie</u>, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist</li> </ul>	nein	08.02.2018	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>zusätzlich zu anderen Arzneimitteln</u> zur Behandlung des Diabetes mellitus.</li> </ul> <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.“</p>	nein	08.02.2018	B, C, D, E
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, entsprechen dem Wortlaut der Fachinformation von Semaglutid (Ozempic®) [3].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die aufgeführten administrativen Angaben und Anwendungsgebiete sowie die Darstellung des Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels wurde vorrangig die Fachinformation von Semaglutid (Ozempic®) als Quelle herangezogen [3]. Die Identifikation weiterer Literatur zur Wirkweise von GLP-1 Rezeptor-Agonisten erfolgte durch eine orientierende Literaturrecherche. Für einen Gesamtüberblick der Therapieoptionen des T2DM sowie deren Wirkmechanismen wurden die "Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ 2 Diabetes" [26] und die jeweiligen Fachinformationen herangezogen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. DeFronzo RA (2004): Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The Medical clinics of North America*; 88(4):787-835.
2. International Diabetes Federation (2017): IDF Diabetes Atlas 8th Edition. [Zugriff: 11.01.2018]. URL: <http://www.diabetesatlas.org/>.
3. EMA (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ozempic. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_de.pdf).
4. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Orskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, et al. (2014): GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*; 155(4):1280-90.
5. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF (2009): The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Molecular and cellular endocrinology*; 297(1-2):127-36.
6. Kieffer TJ, Habener JF (1999): The glucagon-like peptides. *Endocrine reviews*; 20(6):876-913.
7. Thorens B, Porret A, Buhler L, Deng SP, Morel P, Widmann C (1993): Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes*; 42(11):1678-82.
8. Hojberg PV, Vilsboll T, Rabol R, Knop FK, Bache M, Krarup T, et al. (2009): Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*; 52(2):199-207.
9. Kjems LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S (2003): The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes*; 52(2):380-6.
10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1996): Amaryl<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 04/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1982): Euglucon<sup>®</sup> N; Fachinformation. Stand: 06/2016 [Zugriff: 22.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Novo Nordisk A/S (1998): NovoNorm<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 05/2016 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ (1998): Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *The Journal of clinical investigation*; 101(3):515-20.
14. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH (2014): Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *International journal of obesity* (2005); 38(6):784-93.
15. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. (2009): 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*; 32(7):1224-30.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. (2018): Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes care*; 41(1):14-31.
17. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. (2016): Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*; 375(19):1834-44.
18. Merck Sharp & Dohme B.V. (2007): Januvia®; Fachinformation. Stand: 08/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. AstraZeneca AB (2009): Onglyza® 2,5 mg/5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 08/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. AstraZeneca AB (2006): Byetta®; Fachinformation. Stand: 08/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Novo Nordisk A/S (2009): Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 07/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. AstraZeneca AB (2011): Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 08/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Eli Lilly Nederland B.V. (2014): Trulicity®; Fachinformation. Stand: 07/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Kapitza C, Nosek L, Jensen L, Hartvig H, Jensen CB, Flint A (2015): Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. *Journal of clinical pharmacology*; 55(5):497-504.
25. Lau J, Bloch P, Schaffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. (2015): Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *Journal of medicinal chemistry*; 58(18):7370-80.
26. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013): Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014 (DOI: 10.6101/AZQ/000213). [Zugriff: 19.9.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1auf1-vers4-lang.pdf>.
27. GlaxoSmithKline Trading Services Limited (2014): Eperzan 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Eperzan 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 06/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Merck Serono GmbH (2001): Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 04/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Les Laboratoires Servier (2010): DIAMICRON UNO® 60 mg; Fachinformation. Stand: 03/2016 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Bayer Vital GmbH (1990): Glucobay® 50 mg, Glucobay® 100 mg; Fachinformation. Stand: 10/2014 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. 1 A Pharma GmbH (2017): Vildagliptin – 1 A Pharma 50 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 12/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. AstraZeneca AB (2012): Forxiga® 5 mg Filmtabletten, Forxiga® 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

33. Boehringer Ingelheim International GmbH (2014): Jardiance® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 05/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. EMA (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Steglatro. [Zugriff: 15.10.2018]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/steglatro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_de.pdf).
35. Novartis Europharm Limited (2001): STARLIX® 60 mg Filmtabletten, STARLIX® 120 mg Filmtabletten, STARLIX® 180 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 05/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Takeda Pharma A/S (2000): Actos® 15 mg/30 mg/45 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 05/2016 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Novo Nordisk A/S (2002): Actrapid®; Fachinformation. Stand: 03/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Lilly Deutschland GmbH (2015): Huminsulin®; Fachinformation. Stand: 06/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Novo Nordisk A/S (2002): Actraphane®; Fachinformation. Stand: 04/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Eli Lilly Nederland B.V. (1996): HUMALOG®; Fachinformation. Stand: 05/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Novo Nordisk A/S (1999): NovoRapid®; Fachinformation. Stand: 04/2018 [Zugriff: 15.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2004): Apidra®; Fachinformation. Stand: 04/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2000): Toujeo® 300 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 02/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Novo Nordisk A/S (2004): Levemir®; Fachinformation. Stand: 04/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Novo Nordisk A/S (2000): NovoMix® 30; Fachinformation. Stand: 04/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Merck Sharp & Dohme B.V. (2018): Steglujan® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 08/2018 [Zugriff: 21.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. G-BA (2010): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 26.09.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17\\_AM-RL3\\_Glinide\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17_AM-RL3_Glinide_TrG.pdf).
48. G-BA (2010): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 26.09.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1258/2010-06-17\\_AM-RL3\\_Glitazone\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1258/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_TrG.pdf).
49. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2010): Aussetzung der Vermarktung von Arzneimitteln, die Rosiglitazon enthalten (Avandia®, Avandamet® und Avaglim®) in der europäischen Union. [Zugriff: 26.009.2017]. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/rhb-rosiglitazon.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=8](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/rhb-rosiglitazon.pdf?__blob=publicationFile&v=8).