

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Semaglutid (Rybelsus<sup>®</sup>/Ozempic<sup>®</sup>)*

Novo Nordisk Pharma GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.10.2020

# 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 .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**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.....	5
Tabelle 2-3: Übersicht zu GLP-1 Analoga und ihrer Anwendung.....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 2-1: Molekülstruktur von Semaglutid (eigene Darstellung von Novo Nordisk)..... 9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CVOT	Kardiovaskuläre Endpunktstudie ( <i>Cardiovascular outcome trial</i> )
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
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-like Peptide-1 ( <i>Glucagon-like peptide-1</i> )
GLP-1R	GLP-1 Rezeptor
MACE	Schweres unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis ( <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> )
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PZN	Pharmazentralnummer
s.c.	Subkutan
SGLT-2	Natrium-Glucose-Cotransporter-2 ( <i>Sodium glucose cotransporter-2</i> )
SNAC	Natriumsalcaprozat ( <i>Natrium-N-[8-(2-Hydroxybenzoyl) Amino] Caprylat</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>Rybelsus®/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
<b>Rybelsus®</b>			
16533879	EU/1/20/1430/002	3 mg	30 Tabletten à 3 mg
16533891	EU/1/20/1430/005	7 mg	30 Tabletten à 7 mg
16533916	EU/1/20/1430/007	7 mg	90 Tabletten à 7 mg

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16533968	EU/1/20/1430/008	14 mg	30 Tabletten à 14 mg
16533980	EU/1/20/1430/010	14 mg	90 Tabletten à 14 mg
<b>Ozempic®</b>			
15398528	EU/1/17/1251/002	0,25 mg	1 Fertigen à 1,5 mL (1,34 mg Semaglutid pro mL Injektionslösung) + 4 Injektionsnadeln
15398534	EU/1/17/1251/003	0,5 mg	1 Fertigen à 1,5 mL (1,34 mg Semaglutid pro mL Injektionslösung) + 4 Injektionsnadeln
15398540	EU/1/17/1251/004	0,5 mg	3 Fertigen à 1,5 mL (1,34 mg Semaglutid pro mL Injektionslösung) + 12 Injektionsnadeln
15398557	EU/1/17/1251/006	1,0 mg	3 Fertigen 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 *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1) Analogon mit hoher Ähnlichkeit zum humanen GLP-1 [3, 4]. GLP-1 zählt zu den als Inkretinen 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 [5]. Durch die Bindung an GLP-1 Rezeptoren in der Zellmembran der  $\beta$ -Zellen des Pankreas stimuliert GLP-1 die Insulinsekretion (insulinotrope Wirkung).

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 Adenylatcyclase und damit zu einem Anstieg der intrazellulären Konzentration des cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) führt, welches für die nachgeschaltete Signaltransduktion verantwortlich ist [6]. Die pharmakologischen Wirkmechanismen der GLP-1 Rezeptoragonisten spiegeln die funktionellen Effekte des endogenen GLP-1 Hormons wider [7, 8].

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

Zu den GLP-1-vermittelten Wirkungen gehören neben der glucoseabhängigen Steigerung der Insulinsekretion eine Hochregulation der Proteinbiosynthese von Insulin, Glucokinase und des Glucosetransporters. Außerdem vermittelt GLP-1 eine ebenfalls glucoseabhängige Verminderung der Glucagonsekretion, wodurch letztlich die Gluconeogenese in der Leber herabgesetzt wird [7, 8].

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 [9, 10]. 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 [11-13].

### ***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, 5]. 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 [14, 15]. Darüber hinaus senken GLP-1 Rezeptoragonisten den Blutdruck und erhöhen die Herzfrequenz [16]. Eine kürzlich identifizierte genetische Variante des humanen GLP-1R, die mit niedrigem Nüchtern-Glucosespiegel und verringertem T2DM-Risiko assoziiert ist, vermittelt einen Schutz gegenüber koronarer Herzkrankheit.



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

In verschiedenen kardiovaskulären Langzeitstudien (*Cardiovascular outcome trial*, CVOT) 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 unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE), darunter fallen Schlaganfälle, Myokardinfarkte und die kardiovaskuläre Sterblichkeit. Zusätzlich wurde die Gesamtmortalität erhoben [17].

Ergebnisse zur kardiovaskulären Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid oral wurden in der Studie PIONEER 6 untersucht. Sie sind Teil dieses Nutzendossiers und werden in Modul 4E diskutiert.

Die kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von subkutan appliziertem Semaglutid wurden in der Studie SUSTAIN 6 untersucht. In der Gesamtschau der Ergebnisse wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Semaglutid (s.c.) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet [18]. Diese Studie ist Teil dieses Nutzendossiers und wird in Modul 4E 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: DPP-4 Inhibitoren und GLP-1 Analoga. Während DPP-4 Inhibitoren die Serumkonzentration an aktivem endogenem GLP-1 erhöhen [19, 20], imitieren GLP-1 Analoga die Wirkung des endogenen GLP-1 und agieren als GLP-1 Rezeptoragonisten. 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 auf. Dabei unterscheiden sich die einzelnen GLP-1 Analoga hinsichtlich ihrer Wirkungsdauer und damit in der Häufigkeit ihrer Anwendung (siehe Tabelle 2-3). Während das kurz wirksame Exenatid [21] 2-mal täglich und Liraglutid [22] 1-mal täglich subkutan injiziert werden, wird Semaglutid s.c. als lang wirksames GLP-1 Analogon nur 1-mal wöchentlich angewendet [4]. Ebenfalls 1-mal wöchentlich angewendet werden Exenatid ER (*Extended Release*) [23] sowie Dulaglutid [24].

Alle bisher zugelassenen GLP-1 Analoga müssen vom Patienten subkutan appliziert werden. Mit Rybelsus<sup>®</sup> kommt erstmalig ein orales GLP-1 Analogon auf den deutschen Markt. Die Vorteile des Wirkstoffs Semaglutid liegen dabei insbesondere in der effizienten glykämischen Kontrolle und der signifikanten Gewichtsreduktion. Die orale Darreichungsform garantiert darüber hinaus eine einfache, patientenfreundliche Anwendung bei gleicher Wirksamkeit wie die bisherigen subkutan injizierten GLP-1 Analoga.

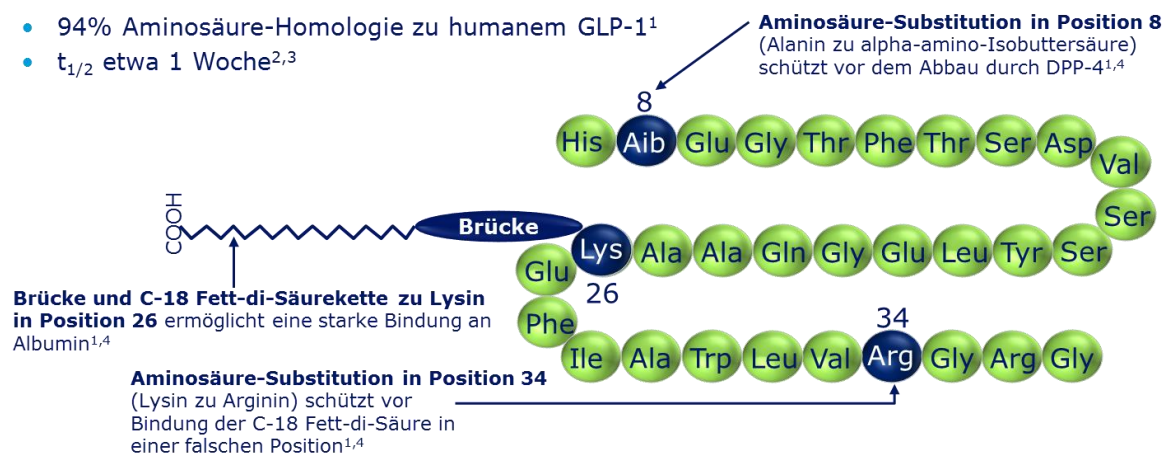
Semaglutid oral sollte 1-mal täglich eingenommen werden [3].

Tabelle 2-3: Übersicht zu GLP-1 Analoga und ihrer Anwendung

Wirkstoff	Art der Anwendung
Semaglutid oral [3]	1-mal täglich oral
Semaglutid s.c. [4]	1-mal wöchentlich subkutan
Dulaglutid [24]	1-mal wöchentlich subkutan
Exenatid [21]	2-mal täglich subkutan
Exenatid ER ( <i>Extended Release</i> ) [23]	1-mal wöchentlich subkutan
Liraglutid [22]	1-mal täglich subkutan

### Strukturelle Modifikationen von Semaglutid gegenüber nativem GLP-1

- 94% Aminosäure-Homologie zu humanem GLP-1<sup>1</sup>
- $t_{1/2}$  etwa 1 Woche<sup>2,3</sup>



DPP-4, Dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, Glucagon-like peptide-1;  $t_{1/2}$ , Halbwertszeit.  
1. Lau J et al. *J Med Chem* 2015;58:7370-80; 2. Kapitza C et al. *J Clin Pharmacol* 2015;55:497-504; 3. Marbury TC et al. *Diabetologia* 2014;57(Suppl. 1):S358; 4. Lund A et al. *Eur J Intern Med* 2014;25:1407-14.

Abbildung 2-1: Molekülstruktur von Semaglutid (eigene Darstellung von Novo Nordisk)

Semaglutid besitzt eine Sequenzhomologie von 94 % zum humanen GLP-1 (siehe Abbildung 2-1). Gegenüber dem kurzlebigen humanen GLP-1 weist das Semaglutid-Molekül die folgenden geringfügigen Modifikationen auf um eine längere Wirksamkeit zu erreichen:

1. einen Aminosäureaustausch von Alanin zu 2-Amino-2-Methylpropionsäure an Position 8 des Peptidrückrats
2. einen Aminosäureaustausch von Lysin zu Arginin an Position 34
3. eine Acylierung des Peptidrückgrats mit einer Brücke (engl. *Spacer*) und einer C-18-Di-Fettsäurekette am Lysin an Position 26

Die Aminosäuremodifikation an Position 8 stabilisiert das Semaglutid-Molekül gegenüber dem frühzeitigen enzymatischen Abbau durch DPP-4. Die Modifikationen an Position 26 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. Gleichzeitig wird durch den Aminosäureaustausch an Position 34 eine Bindung der angehängten Fettsäurekette an die richtige Bindestelle gewährleistet.

Die biologische Verfügbarkeit von *Peptiden* ist bei oraler Verabreichung gering. Daher ist eine geeignete Abgabetechnologie erforderlich, um eine ausreichende Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung sicherzustellen. Semaglutid oral ist mit dem Absorptionsverstärker Natrium-N-(8- [2-hydroxybenzoyl] amino) caprylat (Natriumsalcaprozat, SNAC) co-formuliert. SNAC verbessert die Semaglutidabsorption durch einen lokal begrenzten, transienten pH-Anstieg im Magen, der Semaglutid vor proteolytischem Abbau schützt und gleichzeitig die Absorption über transzelluläre Wege fördert [25]. Die geschätzte Bioverfügbarkeit von Semaglutid nach oraler Gabe beträgt ungefähr 1 % [3].

Nach der Absorption wird Semaglutid unabhängig von der Applikationsroute verteilt, metabolisiert und eliminiert. Die pharmakologische Wirkung von Semaglutid ist daher unabhängig von der Art der Verabreichung (oral oder subkutan).

### **Zusammenfassung des Wirkmechanismus**

Semaglutid ist ein humanes GLP-1 Analogon und wirkt als GLP-1 Rezeptoragonist, der selektiv an den GLP-1 Rezeptor bindet und diesen aktiviert.

GLP-1 ist ein physiologisches Hormon, das mehrere Aufgaben bei der Glucose- und Appetitregulierung sowie im kardiovaskulären System hat. Die glucose- und appetitregulierenden Funktionen werden spezifisch über GLP-1 Rezeptoren im Pankreas und im Gehirn vermittelt. GLP-1 Rezeptoren werden außerdem auch im Herz, Gefäßsystem, Immunsystem und in den Nieren exprimiert. Verglichen mit nativem GLP-1 weist Semaglutid eine verlängerte Halbwertszeit auf.

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

## 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>„Rybelsus<sup>®</sup>/Ozempic<sup>®</sup> 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> <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	<p><b>Ozempic<sup>®</sup></b>: 08.02.2018  <b>Rybelsus<sup>®</sup></b>: 03.04.2020</p>	A
	nein	<p><b>Ozempic<sup>®</sup></b>: 08.02.2018  <b>Rybelsus<sup>®</sup></b>: 03.04.2020</p>	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 (Rybelsus<sup>®</sup>/Ozempic<sup>®</sup>) [3, 4].

### 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 Fachinformationen von Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®) als Quelle herangezogen [3, 4]. Die Identifikation weiterer Literatur zur Wirkweise von GLP-1 Rezeptoragonisten erfolgte durch eine orientierende Literaturrecherche. Für einen Gesamtüberblick der Therapieoptionen des T2DM sowie deren Wirkmechanismen wurden die "Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ 2 Diabetes" (NVL) [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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.
3. Novo Nordisk A/S (2020): Rybelsus®; Fachinformation. Stand: 05/2020 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Novo Nordisk A/S (2018): Ozempic®; Fachinformation. Stand: 03/2020 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. 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.
6. Thorens B, Porret A, Bühler 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.
7. 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.
8. Kieffer TJ, Habener JF (1999): The glucagon-like peptides. *Endocrine reviews*; 20(6):876-913.
9. 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.
10. 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.
11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1996): Amaryl®; Fachinformation. Stand: 04/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (1982): Euglucon® N; Fachinformation. Stand: 06/2016 [Zugriff: 22.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Novo Nordisk A/S (1998): NovoNorm®; Fachinformation. Stand: 05/2016 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. 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.
15. 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. *Int J Obes (Lond)*; 38(6):784-93.
16. 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.
17. 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.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Semaglutid; Verfahrensnummer D-404. [Zugriff: 17.11.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5856/2019-07-04\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-404\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5856/2019-07-04_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_TrG.pdf).
19. Merck Sharp & Dohme B.V. (2007): Januvia®; Fachinformation. Stand: 08/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  20. AstraZeneca AB (2009): Onglyza® 2,5 mg/5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 08/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  21. AstraZeneca AB (2006): Byetta®; Fachinformation. Stand: 08/2017 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  22. 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>.
  23. 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>.
  24. Eli Lilly Nederland B.V. (2014): Trulicity®; Fachinformation. Stand: 07/2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  25. Buckley ST, Baekdal BT, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Rønne J, et al. (2018): Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Science Translational Medicine*; 10(467)
  26. Bundesärztekammer, Kassenärztliche B, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen F (2013): Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014 (DOI: 10.6101/AZQ/000213). [Zugriff: 19.09.2016]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/therapie/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.