

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der AkdÄ zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder neu zugelassenen Indikationen bei **Markteinführung** und zu Arzneimitteln nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den G-BA (§ 35a Absatz 1 SGB V). Ziel ist es, Ärztinnen und Ärzten zeitnah unabhängige und transparente Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen. Weitere Informationen dazu: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/na>.

## Semaglutid (Rybelsus) – Markteinführung

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Rybelsus (orales Semaglutid) ist zugelassen zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) bei Erwachsenen zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Semaglutid wirkt als GLP(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptoragonist (RA). Durch Stimulation der Insulinsekretion und Hemmung der Glucagonsekretion senkt es glukoseabhängig den Blutzuckerspiegel. Außerdem verlangsamt Semaglutid die Magenentleerung und verstärkt hierdurch das Sättigungsgefühl. Auf zentralnervöser Ebene soll Semaglutid die Kontrolle über das Essverhalten erhöhen und Heißhungerattacken reduzieren.

### Markteinführung

Rybelsus (orales Semaglutid) wurde im April 2020 zugelassen, ist aber erst seit 15. Juli 2025 in Deutschland erhältlich. Beim im Jahr 2021 durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren stellte der G-BA, anders als 2019 bei der Nutzenbewertung für die subkutane Darreichungsform, keinen Zusatznutzen für Semaglutid fest (1–3).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) leitete daraufhin eine Klage ein. 2024 entschied der erste Senat des Landessozialgerichts, dass die erneute Nutzenbewertung nicht zulässig gewesen sei (4). Daraufhin wurden die Preisverhandlungen über den Erstattungsbeitrag erneut aufgenommen (Jahrestherapiekosten siehe unten).

Subkutan appliziertes Semaglutid ist bereits seit 2018 zugelassen zur Behandlung des T2DM (Handelsname Ozempic) und seit 2022 zur Gewichtsregulierung (Handelsname Wegovy).

### Bewertung

Die aktuell verfügbare Maximaldosis von oralem Semaglutid (einmal täglich 14 mg) entspricht der niedrigsten zugelassenen Erhaltungsdosis von subkutanem Semaglutid (einmal wöchentlich 0,5 mg). Oral verabreichtes Semaglutid führte im *PIONEER-Studienprogramm* zu einer **HbA<sub>1c</sub>-Senkung** um ca. einen Prozentpunkt (7 mg: 0,9–1,2 %; 14 mg: 1,0–1,4 %). In der Dosierung von 14 mg senkte orales Semaglutid den HbA<sub>1c</sub>-Wert etwas stärker als Sitagliptin 100 mg oder Empagliflozin 25 mg und ähnlich stark wie Liraglutid (zur Signifikanz der Behandlungsunterschiede siehe Haupttext). Das **Kör-**

### Literatur

- 1 Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2). Berlin; 15.4.2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4791/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-597\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4791/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_BAnz.pdf).
- 2 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2). Berlin; 15.4.2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-597\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_TrG.pdf).
- 3 Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid. Berlin; 2.5.2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-404\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf).
- 4 Landessozialgericht Berlin-Brandenburg. L 1 KR 267/22 KL: Urteil in dem Rechtsstreit Novo Nordisk Pharma GmbH (Klägerin) gegen Gemeinsamer Bundesausschuss (Beklagter), GKV-Spitzenverband (Beigeladener). Berlin; 13.12.2024. Verfügbar unter: [https://sozialgerichtsbarkeit.brandenburg.de/sixcms/media.php/9/L\\_1\\_KR\\_267\\_22\\_KL\\_Urteil.pdf](https://sozialgerichtsbarkeit.brandenburg.de/sixcms/media.php/9/L_1_KR_267_22_KL_Urteil.pdf).

**pergewichtet** wurde innerhalb eines halben Jahres dosisabhängig um 2–4 kg reduziert. Das **Nebenwirkungsprofil** von oralem Semaglutid entspricht den bekannten unerwünschten Wirkungen von GLP-1-RA. Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen) waren sehr häufig (orales Semaglutid vs. Placebo: 39 % vs. 21 %). Außerdem traten Neudiagnosen oder Komplikationen diabetischer Retinopathien vermehrt auf (3,8 % vs. 2,9 %).

Hinsichtlich der **kardiovaskulären Risikoreduktion** war zum Zeitpunkt der Zulassung lediglich eine Nichtunterlegenheit gegenüber Placebo gezeigt worden, jedoch keine Überlegenheit gegenüber Placebo. Im Sommer 2025 wurde die deutlich größere kardiovaskuläre Endpunktstudie SOUL publiziert (5). Eingeschlossen wurden überwiegend Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, zu einem geringen Teil auch Patienten mit Niereninsuffizienz. Im Studienzeitraum von fünf Jahren traten unter oralem Semaglutid signifikant weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf als unter Placebo (12,0 % vs. 13,8 %; 95 % Hazard Ratio [HR] 0,86; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,77–0,96). Die Food and Drug Administration (FDA) erweiterte basierend auf den Studienergebnissen von SOUL die Zulassung für orales Semaglutid um die Indikation „kardiovaskuläre Risikoreduktion bei Erwachsenen mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko“ (6). Eine Indikationserweiterung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ist aktuell noch nicht erfolgt (Stand: 18.11.2025).

Aus Sicht der AkdÄ ist die Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse um absolut 1,8 % (entsprechend einer Number needed to treat [NNT] von 56) klinisch bedeutsam. Allerdings entsprach die Therapie der Kontrollgruppe nicht dem Behandlungsstandard in Deutschland, da in der Kontrollgruppe nur 27 % der Patienten einen SGLT-2-Inhibitor erhielten bei gleichzeitigem Verbot von GLP-1-RA.<sup>1</sup> Aus der Studie SOUL lässt sich deshalb nicht ableiten, ob durch orales Semaglutid eine vergleichbare kardiovaskuläre Risikoreduktion erreicht wird wie durch subkutan verabreichte GLP-1-RA. Klinisch interessant wäre ein Vergleich mit leitliniengerecht vorbehandelten Patienten der Kontrollgruppe (Metformin plus SGLT-2-Inhibitor). Eine solche Analyse wurde jedoch nicht publiziert. Präspezifiziert war lediglich eine Subgruppenanalyse, die untersuchte, ob mit SGLT-2-Inhibitoren vorbehandelte Patienten von der zusätzlichen Gabe von oralem Semaglutid profitieren (8). Der Behandlungsvorteil der additiven Therapie war mit 0,4 % gering und nicht signifikant (2,8 % vs. 3,2 %; HR 0,89; 95 % CI 0,71–1,11).

Zusammenfassend kann aktuell der Stellenwert von oralem Semaglutid im Vergleich zu subkutan verabreichten GLP-1-RA und SGLT-2-Inhibitoren nicht beurteilt werden. Dem Vorteil einer oralen Einnahme – statt der einmal wöchentlichen subkutanen Injektion von Semaglutid – steht die strikte Einhaltung der Einnahmenvorschriften gegenüber (Nüchternzeit mindestens acht Stunden vor und 30 Minuten nach der Einnahme). Selbst unter Studienbedingungen wiesen aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit 2–4 % der Patienten keinerlei Exposition auf. Die Zielgruppe dieser sehr teuren Therapie (Monatskosten von fast 1000 Euro) ist nach Einschätzung der AkdÄ aktuell unklar.

5 McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025; 392(20): 2001–12. doi: 10.1056/NEJMoa2501006.

6 Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 213051Orig1s000 – Labeling (Rybelsus); September 2019. Verfügbar unter: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/213051Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/213051Orig1s000lbl.pdf).

7 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung; Version 3.0; AWMF-Register-Nr. nvl-001; 15.5.2023. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-001\\_S3\\_Typ-2-Diabetes\\_2024-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-001_S3_Typ-2-Diabetes_2024-12.pdf).

8 Marx N, Deanfield JE, Mann JFE, Arechavaleta R, Bain SC, Bajaj HS et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in People With Type 2 Diabetes, According to SGLT2i Use: Prespecified Analyses of the SOUL Randomized Trial. *Circulation* 2025; 151(23):1639–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074545.

<sup>1</sup> Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie zu T2DM empfiehlt für Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung eine Kombination aus Metformin plus SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-RA (7).

## Studiendesign und Patientencharakteristika der Zulassungsstudien

Das **PIONEER** (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment)-Studienprogramm umfasste zum Zeitpunkt der Zulassung acht randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), die überwiegend in Europa und Nordamerika durchgeführt wurden ( $n = 8842$ ). Die meisten PIONEER-Studien untersuchten fixe Titrationsschemata von oralem Semaglutid. Ausnahmen sind die Studien PIONEER 6 (Dosisreduktion bei schlechter Verträglichkeit) und PIONEER 7 (flexible Dosierung entsprechend dem erreichten  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert und der Verträglichkeit). Orales Semaglutid wurde mit Placebo, einem SGLT-2-Inhibitor (Empagliflozin), einem DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) und einem anderen GLP-1-RA (Liraglutid) verglichen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Studiendesigns von PIONEER 1–8.

Es wurden etwa gleich viele weibliche und männliche Patienten mit T2DM eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug zwischen 55 und 66 Jahren bei einer durchschnittlichen Diabetesdauer zwischen 3,5 Jahren (PIONEER 1) und 15 Jahren (PIONEER 6 und 8). Zu Studienbeginn lag der mittlere  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert zwischen 8,0 % und 8,3 %. Etwa ein Drittel der Studienteilnehmer hatten eine geringgradig eingeschränkte Nierenfunktion. Die Studie PIONEER 5 untersuchte gezielt Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Insgesamt wurde eine breite Population mit unterschiedlichen Hintergrundtherapien eingeschlossen (siehe Tabelle 1). Die Studienteilnehmer erhielten allerdings deutlich häufiger Sulfonylharnstoffe als es der Versorgungssituation in Deutschland entspricht: In den PIONEER-Studien wurden 32–48 % der Teilnehmer mit Sulfonylharnstoffen behandelt, während in Deutschland die Verordnung von Sulfonylharnstoffen seit Jahren rückläufig ist und 2023 nur noch einen Anteil von 4 % an den Nicht-Insulinen hatte (9). Laut dem Arzneiverordnungsreport von 2024 nehmen Sulfonylharnstoffe aktuell nur noch Platz 5 nach Metformin, SGLT-2-Inhibitoren, DPP-4-Hemmern und GLP-1-RA ein (10, 11).

## Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Orales Semaglutid beeinflusste den  **$\text{HbA}_{1c}$ -Wert** dosisabhängig um 0,6 bis 1,4 % (siehe Tabelle 2). Orales Semaglutid senkte in der Dosierung von 14 mg den  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert signifikant stärker als Empagliflozin (PIONEER 2) und Sitagliptin (PIONEER 3). Gegenüber Liraglutid wurde eine Nichtunterlegenheit, aber keine Überlegenheit gezeigt (PIONEER 4). In der Dosierung von 3 mg und 7 mg erfolgte nur ein Vergleich mit Sitagliptin. Orales Semaglutid war in der Dosierung von 3 mg der Therapie mit Sitagliptin nicht unterlegen, in der Dosierung von 7 mg signifikant überlegen (PIONEER 3). In der Studie PIONEER 7 erreichten mit einer flexiblen Dosierung von oralem Semaglutid mehr Patienten einen  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert  $< 7$  % als unter einer Fixdosis mit Sitagliptin 100 mg (58 % vs. 25 %).

Auch das **Körpergewicht** wurde dosisabhängig von oralem Semaglutid beeinflusst (Abnahme um 1,2 bis 4,4 kg, siehe Tabelle 2). In der Dosierung von 14 mg führte orales Semaglutid zu einer stärkeren Gewichtsreduktion als Sitagliptin und Liraglutid (PIONEER 3, 4). Der Behandlungsunterschied zu Empagliflozin war nicht signifikant (PIONEER 2).

9 IGES Institut GmbH. Arzneimittel-Atlas: Verbrauch – A10 Antidiabetika. Berlin; 2.12.2024. Verfügbar unter: <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/a10-antidiabetika/verbrauch/>.

10 Schulze A-K. Sulfonylharnstoffe für die Typ-2-Diabetes-Therapie: Ist der Einsatz noch sinnvoll? Deutsches Ärzteblatt International 2025 Sep 5; 22(18):A1036-A1037. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/titel/dae/2025/18/sulfonylharnstoffe-fuer-die-typ-2-diabetes-therapie-ist-der-einsatz-noch-sinnvoll-f7e163dd-670d-4e40-9671-634404483bf9>.

11 Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2024. Berlin: Springer-Verlag; 2025.

Tabelle 1: Studiendesign von PIONEER 1–8

PIONEER	Design	Semaglutid oral	Kontrolle	Population Dauer	antidiabetische Begleittherapie
1	db	3, 7, 14 mg	Placebo	n = 703 26 Wochen	keine
2	open	14 mg	SGLT-2-Inhibitor (Empagliflozin)	n = 822 52 Wochen	Metformin: 100 %
3	db	3, 7, 14 mg	DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin)	n = 1864 78 Wochen	Metformin: 100 % Sulfonylharnstoff: 47 %
4	db	14 mg	GLP-1-RA (Liraglutid)	n = 711 52 Wochen	Metformin: 100 % SGLT-2-Inhibitoren: 26 %
5	db	14 mg	Placebo	n = 324 26 Wochen	Metformin: 75 % Sulfonylharnstoff: 40 % Insulin: 35 %
6	db	14 mg (Zieldosis von 82 % erreicht)	Placebo	n = 3183 ereignisgesteuert (im Median 16 Monate)	Metformin: 78 % Insulin: 61 % Sulfonylharnstoff: 32 % SGLT-2-Inhibitor: 10 %
7	open	flexible Dosierung	DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin)	n = 504 52 Wochen	Metformin: 100 % Sulfonylharnstoff: 48 % SGLT-2-Inhibitor: 10 %
8	db	3, 7, 14 mg	Placebo	n = 731 52 Wochen	Insulin: 100 % Metformin: 67 %

db: doppelblind; DPP: Dipeptidylpeptidase; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide-1-Rezeptoragonist; SGLT: sodium-glucose linked transporter, Natrium-Glukose-Cotransporter.

Tabelle 2: Beeinflussung von HbA<sub>1c</sub>-Wert und Körpergewicht in den Studien PIONEER 1–5, 8

Endpunkte zu Woche 26	Semaglutid oral 3 mg	Semaglutid oral 7 mg	Semaglutid oral 14 mg	Sitagliptin 100 mg	Empagliflozin 25 mg	Liraglutid 1,8 mg
HbA <sub>1c</sub> -Senkung	0,6–0,9 %	0,9–1,2 %	1,0–1,4 %	0,8 %	0,9 %	1,1 %
Abnahme Körpergewicht	1,2–1,5 kg	2,2–2,4 kg	3,1–4,4 kg	0,6 kg	3,7 kg	3,1 kg

Im PIONEER-Studienprogramm wurde die Häufigkeit **schwerer kardiovaskulärer Ereignisse** (Tod kardiovaskulärer Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall) durch die Studie **PIONEER 6** untersucht. Unter oralem Semaglutid erlitten 3,8 % und unter Placebo 4,8 % der Teilnehmer ein schweres kardiovaskuläres Ereignis (Hazard Ratio 0,79; 95 % CI 0,57–1,11). Eingeschlossen wurden überwiegend Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder chronischer Niereninsuffizienz (85 %), zu einem geringen Anteil auch Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (15 %). Entsprechend dem Studienprotokoll wurde die *Nichtunterlegenheit* von oralem Semaglutid gezeigt: Ziel von PIONEER 6 war es, mit 95-prozentiger Sicherheit eine relative kardiovaskuläre Risikoerhöhung von mehr als 80 % auszuschließen. Eine *Überlegenheit* von oralem Semaglutid gegenüber Placebo ist durch die Studie PIONEER 6 nicht belegt (p für Überlegenheit = 0,17). Der pU argumentierte bei der Zulassung für einen *Klasseneffekt der GLP-1-RA*. Laut EMA war jedoch zum Zeitpunkt der Zulassung unklar, ob sich die kardioprotektiven Effekte der

subkutan verabreichten GLP-1-RA auf orales Semaglutid übertragen lassen: Die Absorption von Semaglutid ist bei oraler Gabe äußerst variabel. Bei oralem Semaglutid ist deshalb weder eine konstante Exposition beim einzelnen Patienten noch eine ausreichende Exposition bei allen Patienten gewährleistet.

Zwischenzeitlich wurden die Ergebnisse der RCT **SOUL** publiziert (5). Im Vergleich zur Studie PIONEER 6 wurden deutlich mehr Teilnehmer ( $n = 9650$  vs.  $n = 3183$ ) über eine längere Studiendauer (50 Monate vs. 16 Monate) untersucht. Zudem wurden in die Studie SOUL ausschließlich Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder chronischer Niereninsuffizienz eingeschlossen. Zusätzlich zu ihrer bestehenden antidiabetischen Medikation erhielten die Patienten entweder orales Semaglutid 14 mg oder Placebo. Unter oralem Semaglutid traten bei 12,0 % und unter Placebo bei 13,8 % der Teilnehmer schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf (siehe Tabelle 3). Der absolute Behandlungsunterschied von 1,8 % war signifikant (95 % HR 0,86; 95 % CI 0,77–0,96) und erscheint klinisch relevant (NNT: 56). Von den Komponenten des kombinierten Endpunktes erreichte nur der Endpunkt „nichttödlicher Myokardinfarkt“ statistische Signifikanz. Eine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit oder Gesamtsterblichkeit ist somit durch die Studie SOUL nicht belegt. Durch den Placebo-Vergleich ist eine Einordnung in bestehende, leitliniengerechte Therapieoptionen nicht möglich: Der Nutzen von oralem Semaglutid im Vergleich zu subkutan verabreichten GLP-1-RA oder SGLT-2-Inhibitoren ist aktuell unklar.

**Tabelle 3: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse in der Studie SOUL**

	Placebo ( $n = 4825$ )	Semaglutid oral 14 mg ( $n = 4825$ )	HR (95 % CI)
primärer kombinierter Endpunkt*	13,8 %	12,0 %	0,86 (0,77–0,96)
kardiovaskulärer Tod	6,6 %	6,2 %	0,93 (0,80–1,09)
nichttödlicher Myokardinfarkt	5,2 %	4,0 %	0,74 (0,61–0,89)
nichttödlicher Schlaganfall	3,3 %	3,0 %	0,88 (0,70–1,11)
Gesamtmortalität	12,0 %	10,1 %	0,91 (0,80–1,02)

\* Tod kardiovaskulärer Ursache, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall. CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil entspricht den bekannten unerwünschten Wirkungen von GLP-1-RA. *Gastrointestinale Symptome* traten unter oralem Semaglutid bei deutlich mehr Patienten auf als unter Placebo (39 % vs. 21 %), am häufigsten Übelkeit (28 % vs. 10 %), Durchfall (18 % vs. 9 %) und Erbrechen (15 % vs. 3 %). Die Häufigkeit dieser Beschwerden stieg dosisabhängig an.

Patienten mit proliferativer Retinopathie waren aus den PIONEER-Studien ausgeschlossen. Neudiagnosen oder Komplikationen *diabetischer Retinopathien* traten unter oralem Semaglutid im Vergleich zu Placebo vermehrt auf (3,8 % vs. 2,9 %). Es bestand keine Assoziation zwischen der Höhe der HbA<sub>1c</sub>-Senkung und dem Risiko für eine diabetische Retinopathie. Die EMA geht von einem zusätzlichen Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie von 0,5 % bis 1 % im ersten Behandlungsjahr aus.

Der Pharmakovigilanz-Ausschuss (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) kam im Juni 2025 zu dem Schluss, dass NAION (nicht arteriitische anteriore ischämische Optikus-Neuropathie) eine sehr seltene Nebenwirkung von Semaglutid ist (ein zusätzlicher NAION-Fall pro 10.000 Patientenjahre) (12). Durch eine gestörte Durchblutung des Sehnervenkopfes tritt bei der NAION eine akute Minderung des Sehvermögens auf.

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Die *Absorption* von oralem Semaglutid ist individuell stark unterschiedlich und kann auch beim gleichen Patienten stark fluktuieren. Patienten sollten über die Einnahmempfehlungen (unter anderem Nüchternzeit von mindestens acht Stunden und Essensabstand nach der Einnahme von mindestens 30 Minuten) aufgeklärt werden (siehe Produktinformation (13)). Bei fehlender Wirksamkeit von oralem Semaglutid gehört der Patient möglicherweise zu den 2–4 % der Patienten, die keinerlei Exposition aufweisen. Aufgrund der hohen pharmakokinetischen Variabilität lassen sich die Auswirkungen eines Wechsels zwischen oralem und subkutanem Semaglutid schwer abschätzen.
- Symptomatische Hypoglykämien* traten in der untersuchten Gesamtpopulation unter oralem Semaglutid etwas häufiger auf als unter Placebo (20 vs. 18 Episoden pro 100 Patientenjahre). Ein erhöhtes Risiko besteht insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Insulin oder Sulfonylharnstoffen. Vor Therapiebeginn mit oralem Semaglutid sollte deshalb geprüft werden, ob die Insulin- oder Sulfonylharnstoffdosis reduziert werden muss.
- In der Presse wird seit 2023 vermehrt von den sogenannten „Ozempic-Babies“ berichtet: Frauen, die jahrelang nicht schwanger werden konnten, nutzten Semaglutid zur Gewichtsreduktion und wurden anschließend schwanger. Es erscheint plausibel, dass die durch GLP-1-RA erzielte Gewichtsabnahme und Verbesserung der Stoffwechsellage zu einer verbesserten Fertilität beiträgt. Orales Semaglutid ist – wie alle GLP-1-RA – in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Aufgrund der langen Halbwertszeit muss es laut Fachinformation mindestens zwei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Nach Einschätzung der AkdÄ kann das *teratogene Risiko* von GLP-1-RA aktuell nicht abschließend bewertet werden, sodass bei einer Therapie mit GLP-1-RA eine sichere Kontrazeption gewährleistet sein sollte (siehe (14)).

12 European Medicines Agency. PRAC concludes eye condition NAION is a very rare side effect of semaglutide medicines Ozempic, Rybelsus and Wegovy; 6.6.2025. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-eye-condition-naion-very-rare-side-effect-semaglutide-medicines-ozempic-rybelsus-wegovy>.

13 European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Rybelsus® (Semaglutid) – Product Information. Amsterdam; 17.10.2025. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_de.pdf).

14 Dicheva-Radev S, Köberle U, Dathe K, Klinge A. „Ozempic-Babys“? – was sagt die Datenlage. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* September 2024; 51(2): 132–42. Verfügbar unter: [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2024-2/132.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2024-2/132.pdf).

### Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr <sup>2</sup>
3 mg/7 mg/14 mg Tabletten	1 x 7 mg <sup>3</sup> 1 x 14 mg <sup>3</sup>	9733,33 € 11.355,55 €

Stand Lauer-Taxe: 15.11.2025.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); <sup>3</sup>Erhaltungsdosis: 7 mg/d oder 14 mg/d, Anfangsdosis (1 Monat): 3 mg/Tag.



## Ausblick

Laut EMA (15) wird orales Semaglutid zukünftig durch eine neue Formulierung mit erhöhter Bioverfügbarkeit ersetzt, die eine niedrigere Dosis an Semaglutid (1,5 mg, 4 mg und 9 mg) (16) enthalten wird. Das Datum der Markteinführung der neuen Formulierung ist noch nicht bekannt. Vorübergehend werden beide Formulierungen auf dem Markt sein. Zudem wurden in Phase-III-Studien bereits höhere Dosierungen von oralem Semaglutid (25 mg und 50 mg) bei Patienten mit T2DM (PIONEER PLUS (17)) untersucht. Diese Dosierungen wurden von der EMA im September 2024 für die Indikation T2DM zugelassen, sind aber aktuell (Stand: 18.11.2025) noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar. In den Dosierungen 25 mg und 50 mg liegen außerdem Phase-III-Studien zu Patienten mit Adipositas ohne T2DM vor (OASIS 1 (18)). Für die Indikation „Gewichtsregulierung“ ist bislang keine Zulassung erfolgt (Stand 18.11.2025).

## Weiterführende Informationen

Die Beschlussfassung des Zusatznutzens von Semaglutid (Ozempic) durch den G-BA erfolgte am 02.05.2019. Die nachfolgende erneute Nutzenbewertung (Ozempic, Rybelsus) (neue wissenschaftliche Erkenntnisse § 13, 15.04.2021) wurde mit Beschluss vom 20.03.2025 aufgehoben.

## Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) [Rybelsus](#), erschienen am 27. Juli 2020. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

- 15 European Medicines Agency. Rybelsus: Risiko von Medikationsfehlern aufgrund neuer Tablettenformulierung. EMA/141235/2024; Amsterdam, 1.8.2025. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/medication-error/rybelsus-risk-medication-error-due-new-tablet-formulation\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/medication-error/rybelsus-risk-medication-error-due-new-tablet-formulation_de.pdf).
- 16 Novo Nordisk. Fachinformation "Rybelsus® 1,5 mg/4 mg/9 mg Tabletten"; August 2024.
- 17 Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, Christiansen E, Knop FK, Gabery S et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *The Lancet* 2023; 402(10403):693–704. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01127-3.
- 18 Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2023; 402(10403):705–19. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6.

Dieser Artikel wurde am 21. November 2025 vorab online veröffentlicht.