

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lixisenatid (Lyxumia[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Übersicht der Peptidstrukturen von GLP-1 und GLP-1-Analoga.....	7
Abbildung 2-2: Physiologie der GLP-1-Sekretion und Funktionen der GLP-1-Rezeptoren in verschiedenen Organen [nach 11]	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOT	Basalunterstützte orale Therapie
ca.	zirka
CT	Konventionelle Insulintherapie
DPP4	Dipeptidylpeptidase 4
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Basal-Bolus-Therapie)
NBZ	Nüchternblutzucker (präprandialer Blutzucker)
OAD	orales Antidiabetikum
ppBZ	Postprandialer Blutzucker
PZN	Pharmazentralnummer
SH	Sulfonylharnstoff
SIT	Supplementäre (prandiale) Insulintherapie
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> (Fachinformation)
z. B.	zum Beispiel
vgl.	vergleiche

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lixisenatid
Markenname:	Lyxumia®
ATC-Code:	offiziell noch nicht zugewiesen

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
9940555	EU/1/12/811/001	10 µg	1 Fertigpen (Originalpackung)
9940590	EU/1/12/811/001	10 µg	1 Fertigpen (Klinikpackung)
9940561	EU/1/12/811/002	20 µg	1 Fertigpen (Klinikpackung)
9940578	EU/1/12/811/003	20 µg	2 Fertigpens (Originalpackung)
9940584	EU/1/12/811/004	20 µg	6 Fertigpens (Originalpackung)

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.

Der klinisch manifeste Diabetes mellitus Typ 2 ist sowohl durch eine Störung der Insulinsekretion als auch durch eine Insulinresistenz der wesentlichen Zielgewebe wie Skelettmuskel, Leber und Fettgewebe gekennzeichnet. Während der Progression der Erkrankung verstärkt sich das Ungleichgewicht von Insulinbedarf und –angebot durch eine verminderte Funktion der β -Zellen des Pankreas. Durch diesen progredienten Verlauf des Typ-2-Diabetes ist es notwendig, den Erfolg der Therapie ständig zu kontrollieren und den patientenindividuellen Gegebenheiten anzupassen [1-3].

Unter den Antidiabetika der Klasse der *Glucagon-like peptide 1*-Rezeptoragonisten gehört Lixisenatid als ein vollsynthetisches, 44 Aminosäuren umfassendes Peptid zur Wirkstoffgruppe der subkutan zu applizierenden Inkretin-Mimetika. Diese Arzneimittel wirken auf den „Inkretin-Effekt“, der bei gesunden Individuen mehr als 70 % der Insulinsekretion als Antwort auf orale Glukose- bzw. Nahrungsaufnahme steuert [4]. Hinter diesem Effekt stehen die beiden Peptidhormone: Glukoseabhängiges insulintropes Peptid (GIP) und *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1). Diese werden vom Darmgewebe nach Adsorption von Glukose und anderen Nährstoffen sezerniert [4]. Der Wirkmechanismus von Lixisenatid beruht auf einer Verstärkung des Inkretineffektes durch eine zeitliche Verlängerung des Agonistenstimulus auf Grund einer deutlich erhöhten Halbwertszeit gegenüber endogenem GLP-1. Lixisenatid besitzt eine Halbwertszeit von 3 – 4 Stunden [5], wohingegen endogenes GLP-1 nur eine Halbwertszeit von 90 – 120 Sekunden aufweist [6, 7]. Diese verlängerte Halbwertszeit ist Resultat der veränderten Struktur des Peptids (vgl. Abbildung 2-1), welche eine Resistenz gegenüber einer N-terminalen Proteolyse durch die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4), dem geschwindigkeitsbestimmenden Schlüsselabbauenzym der Inkretinpeptidhormone, erbringt. Eine weitere Komponente der Wirkverlängerung von

Lixisenatid beruht auf einer ca. 4-fach höheren Bindungsaffinität ($IC_{50} = 1,43 \text{ nM}$) am GLP-1-Rezeptor verglichen zu humanem GLP-1 als auch dem Analogon Exenatid [5, 8].

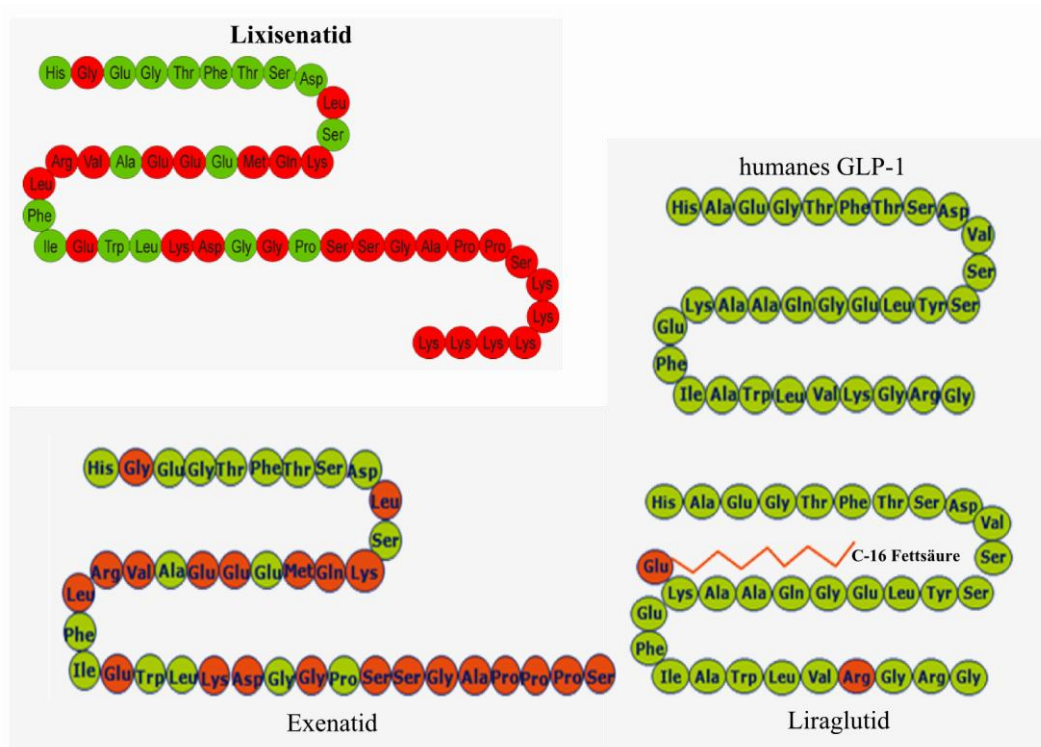


Abbildung 2-1: Übersicht der Peptidstrukturen von GLP-1 und GLP-1-Analoga

Schematisch dargestellt sind die Peptidstrukturen von endogenem GLP-1 und den Inkretin-Mimetika Lixisenatid, Exenatid und Liraglutid. Rot hervorgehoben sind jene Aminosäuren, in denen sich die Analoga im Vergleich zum humanen GLP-1 unterscheiden [modifiziert nach 8, 9].

Die Bindung am Rezeptor führt auf molekularer Ebene primär zu einem Konzentrationsanstieg von intrazellulärem, zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) und daraufhin zu einer Aktivierung unterschiedlicher intrazellulärer Signalwege [Übersicht in 6, 7], die folgende blutglukosesenkende Effekte von Lixisenatid bewirken:

- eine verlangsamte Magenentleerung,
- eine verzögerte glukoseabhängige Insulinsekretion,
- eine unterdrückte postprandiale Glukagonfreisetzung sowie
- die Verstärkung des Sättigungsgefühls.

Durch diese Effekte verbessert Lixisenatid schnell und anhaltend die glykämische Kontrolle auf Grund der primären Verringerung des postprandialen und ebenso des Nüchternblutzuckers

(NBZ). Dabei stimuliert Lixisenatid die Insulinsekretion nur bei einer Erhöhung der Blutglukose, nicht aber im Falle einer Normoglykämie, wodurch das Risiko von Hypoglykämien deutlich reduziert wird [5]. Ein Effekt, der durch die Einführung von Inkretin-Mimetika eine therapeutische Lücke des Diabetes abdeckt, ist die Gewichtsreduktion der Patienten [10].

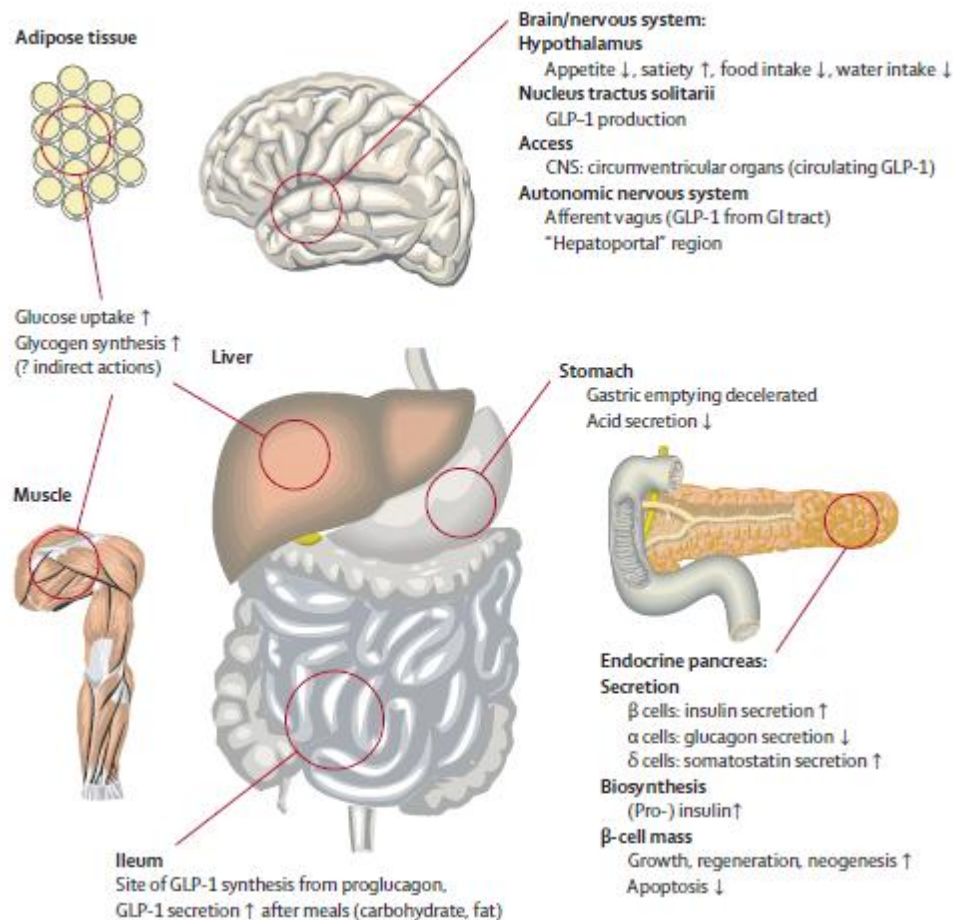


Abbildung 2-2: Physiologie der GLP-1-Sekretion und Funktionen der GLP-1-Rezeptoren in verschiedenen Organen [nach 11]

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.

Da Lixisenatid der Gruppe der Inkretin-basierten Therapeutika zugeordnet wird, sollen hier auch folgend zuerst die Inkretin-Mimetika und Inkretinverstärker dargestellt werden. Anschließend folgt die Darstellung der Insulintherapieregime, in welchen Lixisenatid

vorrangig als Kombinationstherapie eingesetzt werden soll, bevor die anderen zugelassenen Antidiabetika wie Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone und Alpha-Glucosidase-Hemmer beschrieben werden.

GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretin-Mimetika)

Die bisher zugelassenen GLP-1-Analoga sind Exenatid für eine 2-mal tägliche Gabe (BYETTA[®], zugelassen 2006) bzw. 1-mal wöchentliche Gabe (BYDUREON[®], zugelassen 2011) sowie Liraglutid für die 1-mal tägliche Gabe (Victoza[®], zugelassen 2009) [12-14]. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus dieser Arzneimittel entspricht dem im vorherigen Abschnitt dargestellten von Lixisenatid. Unterschiede der GLP-1-Analoga bestehen vorwiegend hinsichtlich der Struktur und somit der Homologie zu endogenem GLP-1. Exenatid als erster zugelassener, synthetischer GLP-1-Rezeptoragonist ist ca. 50 % homolog zu menschlichem GLP-1. Es wurde zuerst aus dem Speichel der Gila-Krustenechse extrahiert [15]. Die Halbwertszeit beträgt ca. 2,4 Stunden, aus der sich die Notwendigkeit einer 2-mal täglichen Gabe ergibt [16]. Durch die Verbindung mit einem Biopolymer im Falle von BYDUREON[®] wird eine langsame und gleichmäßige Abgabe von Exenatid ermöglicht, die in einer nur einmal wöchentlichen Gabe resultiert [14]. Liraglutid besitzt 97 % Sequenzhomologie zu GLP-1. Die leichte Strukturveränderung von 3 % erbringt aber die Resistenz gegenüber einer Degradation durch DPP4. Die Halbwertszeit im Blutkreislauf beträgt ca. 13 Stunden. Daher muss Liraglutid nur einmal täglich subkutan verabreicht werden [13, 16]. Zu Exenatid besteht ein Therapiehinweis des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). In diesem wird die Therapie mit GLP-1-Analoga, explizit dann für sinnvoll erachtet, wenn bei „...Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. ...“ [17]. Diese Patientencharakteristika treffen für einen nicht unwesentlichen Teil der Diabeteserkrankten zu, bei denen Adipositas gegenüber der Normalbevölkerung gehäuft auftritt [18]. Nach neuesten Daten aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland des Robert Koch-Instituts beträgt die Prävalenz von Adipositas in Deutschland in der Gesamtbevölkerung bereits 23 % bei Männern und 24 % bei Frauen. Betrachtet man die diabetesspezifische Altersgruppe älter als 45 Jahre, steigt die Prävalenz auf teilweise über 30 % [19].

DPP4-Inhibitoren (Inkretinverstärker)

Wie im vorherigen Abschnitt bereits erwähnt, ist die Dipeptidylpeptidase 4 das entscheidende Schlüsselenzym, welches dafür verantwortlich ist, dass nur 10 – 20 % des gesamten Plasma-GLP-1 biologisch aktiv zur Verfügung steht [Übersicht in 11]. 2007 wurde mit Sitagliptin der erste DPP4-Inhibitor zugelassen [20]. Anschließend wurden Vildagliptin 2007 [21] und Saxagliptin 2009 [22] zugelassen sowie Linagliptin 2011, welches allerdings in Deutschland nicht in Verkehr gebracht wurde. Gemeinsam ist allen, dass sie der Wirkstoffgruppe der *small*

molecule inhibitors angehören und daher oral verabreichbar sind. Diese Wirkstoffe reduzieren die DPP4-Aktivität um ca. 80 %, aus der eine annähernde Verdopplung der aktiven GLP-1-Konzentration im Serum resultiert. Im Gegensatz zur Administration von GLP-1-Analoga ist die Wirkkonzentration dennoch 6-fach geringer, woraus sich teilweise die schwächeren Effekte z. B. auf die Gewichtsreduktion erklären lassen [23]. Hinzukommend besteht bei Diabetes eine verminderte GLP-1-Sekretion, die sich in den späteren Stadien der Erkrankung verschlechtert [24, 25] und somit zum Wirkverlust der DPP4-Inhibitoren führen kann. Nebenwirkungen der Inkretinverstärker sind unspezifisch und beschränken sich auf Kopf-, Hals- und Gelenkschmerzen sowie Atemwegs- und Harnwegsinfektionen [26]. Wie im Falle von Exenatid besteht auch für die Gliptine ein Therapiehinweis des G-BA zur Verordnung dieser Medikamente. Dieser beschränkt die Anwendung auf Patientengruppen, „ ... Wenn eine Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt oder wegen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten nicht indiziert ist, kann die Kombinationstherapie mit einem Gliptin bei Patienten in Betracht kommen, die für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Der nachgewiesene Langzeitnutzen und das Hypoglykämierisiko einer Insulintherapie sind dabei abzuwägen gegen den unbekannten Langzeitnutzen und -schaden einer Kombinationstherapie mit Gliptinen.“ [27-29]

Insulin

Insulin ist von allen blutzuckersenkenden Medikamenten jenes mit dem stärksten Effekt [2]. Die Gabe korrigiert den endogenen Insulinmangel. Alle normalen Funktionen des Insulins wie z. B. einer gesteigerten Glukoseaufnahme in den peripheren Geweben, die Suppression der hepatischen Glukoneogenese und die Suppression der erhöhten Lipolyse kommen dabei zum Tragen [30]. Die Gabe von Insulin bei der Therapie des Typ-2-Diabetes reduziert das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen, wobei eine Reduktion von makrovaskulären Komplikationen bisher nicht eindeutig gezeigt werden konnte [2]. Entsprechend ihrem Wirkprofil stehen 5 Klassen von Insulinen zur Verfügung: a) rasch und sehr kurz wirksames Analoginsulin, b) kurz wirkendes Humaninsulin (Normalinsulin), c) intermediär wirkendes Humaninsulin (Verzögerungsinsulin), d) langwirkendes Human- und Analoginsulin (Basalinsulin) und e) dual wirkendes Kombinationsinsulin (Mischinsulin) [30]. Aus der Verfügbarkeit dieser Vielzahl unterschiedlicher Insuline ergeben sich folglich auch mehrere Möglichkeiten der Insulintherapie beim Typ-2-Diabetes, die sich an den individuellen Bedürfnissen des Patienten, der Lebensqualität und an der Stoffwechseleinstellung orientieren sollen [1, 2]. Generell wird zwischen der konventionellen Insulintherapie (CT), der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT), der basalunterstützten oralen Therapie (BOT) sowie der supplementären bzw. prandialen Insulintherapie (SIT) unterschieden [30]. Voraussetzung für die Einstellung auf eine Insulintherapie ist eine intensive Schulung des Patienten und je nach Regime die 1- bis 4-mal tägliche Blutzuckerselbstkontrolle [2]. Die häufigsten Nebenwirkungen der beschriebenen Insulintherapieregime sind das Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahme [2, 30].

Metformin

Metformin hat sich weltweit als Basistherapie des Typ-2-Diabetes durchgesetzt und steht in den Deutschen Leitlinien ebenfalls an erster Stelle, mit dem Hinweis, dass eine Therapie mit Metformin so früh wie möglich begonnen werden sollte [2, 31]. Mehr als 50 % der Patienten erhalten zusätzlich mindestens ein weiteres orales Antidiabetikum. Am häufigsten ist die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff (SH) [31]. Metformin entfaltet seine blutglukosesenkende Eigenschaft zum einen durch eine Erhöhung der Insulinsensitivität im peripheren Gewebe (speziell in der Muskulatur) über eine Steigerung der Translokationsrate aller membranständigen Glukosetransporter. Weiterhin inhibiert es die Glukoseproduktion der Leber über die Verringerung von Glukoneogenese und Glykogenolyse. Metformin verzögert ebenfalls die intestinale Glukoseresorption [32]. Der Einsatz von Metformin wird allerdings durch zahlreiche Kontraindikationen sowie Unverträglichkeiten (vorwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen) stark eingeschränkt. Die wichtigste Kontraindikation für die Verordnung von Metformin ist eine eingeschränkte Nierenfunktion. Es wird geschätzt, dass in der Population der Menschen mit Typ-2-Diabetes bis zu 40% eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min haben [33-35]. Ob Metformin im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion Laktatazidosen auslösen oder verschlimmern kann, ist nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen [36, 37]. Der Anteil der Typ-2-Diabetiker mit Unverträglichkeiten auf Metformin wird auf 15% geschätzt [38].

Sulfonylharnstoff

Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidon) sind als Monotherapie indiziert, wenn nicht pharmakologische Maßnahmen unzureichend sind und Metformin als Erstlinientherapie zur Einstellung des Therapieziels wegen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit nicht in Frage kommt. In Kombinationstherapien wird es hauptsächlich zusammen mit Metformin bzw. α -Glukosidase-Hemmern oder PPAR γ -Liganden angewandt [2]. Sulfonylharnstoffe fungieren als Agonisten an einer Untereinheit des ATP-regulierten Kaliumkanals der β -Zellen des Pankreas. Die daraus resultierende Depolarisierung an der Membran führt zur Öffnung von Kalziumkanälen und dem Transport sekretatorischer Insulingranula und der Insulinsekretion [39]. Dieser Effekt ist dosisabhängig und wirkt unabhängig von der Blutglukosekonzentration [26]. Folglich ergibt sich aus der Sulfonylharnstofftherapie das Risiko des Auftretens von Hypoglykämien [40, 41]. Neben dem Auftreten von Hypoglykämien ist die Gewichtszunahme des Patienten eine weitere unerwünschte Nebenwirkung [26]. Ähnlich wie bei Metformin, sind auch bei den Sulfonylharnstoffen eine Reihe von Kontraindikationen zu beachten. So bewirken Sulfonylharnstoffe z. B. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Kumulation des Wirkstoffs, der zu potentiell letalen Hypoglykämien führen kann [33, 34, 42]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass SH mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert sein könnten [43-45]. Für Glibenclamid gibt es einen Hinweis auf die Verminderung von mikrovaskulären Sekundärkomplikationen [46, 47].

α -Glukosidase-Hemmer

α -Glukosidase-Hemmer wirken im Intestinaltrakt und hemmen dort reversibel die Enzyme des Abbaus von Di-, Oligo- und Polysacchariden [31, 48]. In Folge dessen kommt es zu einer Verzögerung der Verdauung und Resorption von Monosacchariden, womit der postprandiale Blutzuckeranstieg reduziert wird [31, 48, 49]. Somit werden auch Blutzuckerschwankungen über den Tagesverlauf ausgeglichen [48]. Die Wirkung der α -Glukosidase-Hemmer beeinflusst dabei nicht die Insulinsekretion des Pankreas und es besteht kein Hypoglykämierisiko [31, 48]. Die häufigsten Nebenwirkungen bestehen in gastrointestinalen Beschwerden wie Blähungen, Durchfall und Bauchschmerzen [3]. Aufgrund dieser Nebenwirkungen besteht eine schlechte Therapietreue zu dieser Medikation und in deren Folge spielen α -Glukosidase-Hemmer in Deutschland eine eher untergeordnete Rolle im Therapiealltag [3, 31].

PPAR γ -Liganden (Glitazone)

Glitazone (Thiazolidindione) sind selektive Agonisten des *Peroxisomal proliferator activated receptor γ* (PPAR γ) [2]. Der Rezeptor aktiviert verschiedene Gene mit dem primären Resultat einer Reduktion der Insulinresistenz hauptsächlich am Fett- aber auch am Skelettmuskel- und Lebergewebe [50]. Ebenfalls führt die Wirkung der PPAR γ -Liganden zu einer reduzierten Glukoseproduktion [51]. Glitazone werden häufig in Kombinationstherapien bis hin zu Dreifachkombinationen mit Metformin und SH eingesetzt [31]. Klinisch relevante Nebenwirkungen sind Flüssigkeitsretention, subkutane Fettzunahme und damit Gewichtssteigerung sowie Herzinsuffizienz [31]. Glinide und Glitazone können zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden. Bei der Bewertung der Glinide führte der nicht belegte Nutzen zu dem Verordnungs Ausschluss. Eine Ausnahme wurde für Diabetiker mit schweren Nierenfunktionsstörungen getroffen. Für diese Patienten kann der Wirkstoff Repaglinid weiterhin verordnet werden. Bei der Nutzenbewertung der Glitazone war das deutlich belegte Schadenspotential Grund für den Verordnungs Ausschluss. Der Verordnungs Ausschluss trat zum 1. April 2011 in Kraft [52].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Lyxumia[®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Abschnitt 4.4: /.../ Lyxumia[®] darf aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden. /.../ Lixisenatid wurde nicht in Kombination mit Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren) untersucht. Abschnitt 5.1: /.../ <u>Add-on-Therapie zu oralen Antidiabetika</u> Lyxumia[®] zeigte in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon oder einer Kombination dieser Wirkstoffe am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des HbA1c, des Nüchternblutzuckers und des postprandialen 2-Stunden-Glukosewertes nach einer Testmahlzeit (Tabelle 2 und 3). Die Senkung des HbA1c-Wertes war sowohl bei morgendlicher als auch abendlicher Applikation einmal täglich signifikant. /.../ <u>Add-on-Therapie zu einem Basalinsulin</u> Lyxumia[®] erreichte in Kombination mit einem Basalinsulin alleine oder in Kombination mit einem Basalinsulin und Metformin oder in Kombination mit einem Basalinsulin und einem Sulfonylharnstoff eine statistisch signifikante Verringerung des HbA1c-Wertes und des	01.02.2013	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

postprandialen 2-Stunden-Glukosewertes nach einer Testmahlzeit im Vergleich zu Placebo.		
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, entsprechen dem Wortlaut der Fachinformation von Lyxumia® [5].

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 2-4 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 2-4: 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 2-4 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.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Mexiko	Lyxumia [®] wird angewendet zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, bei denen bisher keine angemessene Blutzuckerkontrolle durch orale Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoff oder beides) und/oder Basalinsulin (alleine, in Kombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff) erreicht wurde.	07.01.2013	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Information über die Zulassung in Mexiko stammt aus der Globalen Zulassungsdatenbank von Sanofi-Aventis.

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 Lyxumia[®] als Quelle herangezogen [5]. Weiterführende Literatur zur Wirkweise von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde in MEDLINE unter schwerpunktmäßiger Einschränkung auf Reviews identifiziert [4, 6, 7].

Für einen Gesamtüberblick der Therapieoptionen des Typ-2-Diabetes sowie deren Wirkmechanismen wurden die Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [2] und die Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [1] als Quelle verwendet. Auch wurden die Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel als Quellengrundlage verwendet [6, 12-14, 21, 22, 32, 40, 41, 51, 53]. Neben den Leitlinien wurde auch die Leitlinienrecherche des IQWiG als Informationsquelle genutzt [18, 54]. Die Therapiehinweise und Verordnungsausschlüsse wurden dem Online-Informationsarchiv des G-BA entnommen [17, 27-29, 52].

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. AkdÄ (2009): Arzneiverordnung in der Praxis - Diabetes mellitus. Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). (Therapieempfehlung; [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP>.
2. DDG (2008): Evidenzbasierte Leitlinie: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Düsseldorf: Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). (Leitlinie; [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>.
3. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. (2009): Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie und Stoffwechsel; 4(01):32-64.
4. Baggio LL, Drucker DJ (2007): Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology; 132(6):2131-57.
5. Sanofi Aventis (2013): Fachinformation Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung.
6. Nauck MA (2009): Unraveling the science of incretin biology. European journal of internal medicine; 20 Suppl 2:S303-8.
7. Nauck MA (2009): Unraveling the science of incretin biology. The American journal of medicine; 122(6 Suppl):S3-S10.
8. Werner U, Haschke G, Herling AW, Kramer W (2010): Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. Regulatory Peptides; 164(2-3):58-64.
9. Hansen KB, Vilsboll T, Knop FK (2010): Incretin mimetics: a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes - a review. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy; 3:155-63.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, et al. (2012): Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clinical therapeutics*; 34(6):1247-58 e22.
11. Drucker DJ, Nauck MA (2006): The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*; 368(9548):1696-705.
12. Lilly (2012): BYETTA®; Fachinformation. Stand: 06/2012 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Novo Nordisk (2012): Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 05/2012 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Lilly (2011): BYDUREON 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: 06/2011 [Zugriff: 30.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP (1992): Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *The Journal of biological chemistry*; 267(11):7402-5.
16. Stonehouse AH, Darsow T, Maggs DG (2012): Incretin-based therapies. *Journal of diabetes*; 4(1):55-67.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2008): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin: Bundesministerium der Justiz. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf.
18. IQWiG (2010): Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten. Köln, Deutschland: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/V09-02-AB-Behandlung_der_Adipositas_bei_Patienten_mit_Diabetes_mellitus_Typ2.pdf.
19. Mensink G, Schienkiewitz A, Scheidt-Nave C (2012): Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Werden wir immer dicker? Berlin, Deutschland: Robert Koch-Institut (RKI). [Zugriff: URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/Symposium/degs_uebergewicht_adipositas.pdf?blob=publicationFile.
20. MSD (2012): Januvia®; Fachinformation. Stand: 02/2012 [Zugriff: 30.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Novartis Pharma (2012): Galvus®; Fachinformation. Stand: 01/2012 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb (2011): Onglyza® 2,5 mg/5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2012 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Cobble M (2012): Differentiating among incretin-based therapies in the management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & metabolic syndrome*; 4(1):8.
24. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. (2001): Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 86(8):3717-23.
25. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ (2001): Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*; 50(3):609-13.
26. Gallwitz B, Joost H-G, Klein H, Matthaei S (2011): Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieformen. In: Häring HG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, KH; Mehnert, H.: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, Deutschland.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (2010): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV:Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. Berlin, Deutschland: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). [Zugriff: 31.08.2012]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (2008): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Berlin, Deutschland: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). [Zugriff: 31.08.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (2008): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Berlin, Deutschland: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). [Zugriff: 31.08.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf.
30. Bretzel RG (2011): Behandlung mit Insulin. In: Häring HG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, KH; Mehnert, H.: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, Deutschland.
31. Jacob S, Rosak C (2011): Nicht beta-zytotrop wirkende orale Antidiabetika. In: Häring HG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, KH; Mehnert, H.: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, Deutschland.
32. Merck (2010): Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2010 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

33. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL (2011): Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *The New England journal of medicine*; 365(21):2002-12.
34. Holstein A, Hammer C, Hahn M, Kulamadayil NS, Kovacs P (2010): Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert opinion on drug safety*; 9(5):675-81.
35. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2011): Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Kurzfassung Version 1.3 2011. Berlin: BÄK, KBV, AWMF. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-kurz.pdf.
36. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA (1998): Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *The New England journal of medicine*; 338(4):265-6.
37. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE (2010): Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews*; (1):CD002967.
38. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, Mitsi G, Hanna J, Tamariz L, et al. (2010): Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgraduate medicine*; 122(2):112-20.
39. Aquilante CL (2010): Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert review of cardiovascular therapy*; 8(3):359-72.
40. ratiopharm GmbH (2010): Glib-ratiopharm® S Tabletten; Fachinformation. Stand: 08/2010 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Sanofi-Aventis (2011): Amaryl®; Fachinformation. Stand: 08/2011 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CM (2000): Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*; 35(3):500-5.
43. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA (2008): Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes care*; 31(8):1672-8.
44. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. (2011): Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin

- secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *European heart journal*; 32(15):1900-8.
45. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. (2009): Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *Bmj*; 339:b4731.
 46. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*; 352(9131):837-53.
 47. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008): 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*; 359(15):1577-89.
 48. Sanofi-Aventis (2010): Diastabol® 50 mg Tabletten, Diastabol® 100 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 10/2010 [Zugriff: 30.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 49. Bayer Vital (2000): Glucobay® 50 mg, Glucobay® 100 mg; Fachinformation. Stand: 10/2011 [Zugriff: 30.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 50. Day C (1999): Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*; 16(3):179-92.
 51. Takeda Pharma (2010): Actos®; Fachinformation. Stand: 12/2011 [Zugriff: 01.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 52. Gemeinsamer Bundesausschuss (2010): Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin, Deutschland: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). [Zugriff: 20.08.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf.
 53. Sanofi Aventis (2011): Insuman® Comb 25 40 I. E./ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche; Fachinformation. Stand: 02/2011 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 54. IQWiG (2011): Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <https://www.iqwig.de/projekte-ergebnisse.915.html>.