

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 03.04.2020

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	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	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

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Übersicht der Peptidstrukturen von Humaninsulin und Insulin glargin. Rot hervorgehoben sind diejenigen Aminosäuren, in denen sich die Insulin glargin von endogenem Humaninsulin unterscheidet (eigene Darstellung nach (2)).	7
Abbildung 2-2: Wirkprofil von Insulin glargin und NPH-Insulin bei Typ-1-Diabetikern. NPH: Neutral Protamin Hagedorn. *Ermittelt als Menge der infundierten Glukose, die zum Erhalt von konstanten Plasmaglukosespiegeln erforderlich ist (stündliche Mittelwerte) (Quelle (7)).	8
Abbildung 2-3: Übersicht der Peptidstrukturen von GLP-1 und der GLP-1-Analoga Lixisenatid, Exenatid und Liraglutid. Rot hervorgehoben sind jeweils diejenigen Aminosäuren, in denen sich die Analoga von endogenem GLP-1 unterscheiden (Quelle (12, 13)).	10
Abbildung 2-4: Physiologie der GLP-1-Sekretion und Funktionen der GLP-1-Rezeptoren in verschiedenen Organen (Quelle (15)).	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V.
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CT	Konventionelle Insulintherapie
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
FRC	<i>Fixed Ratio Combination</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glukoseabhängiges Insulinotropes Peptid
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	<i>Glucagon-like Peptide-1</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NPA	Neutral Protamin Aspart
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
NPL	Neutral Protamin Lispro
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
Olive Pen	Olivfarbener Pen (Dosis 30 Einheiten/10 µg – 60 Einheiten/20 µg)
Peach Pen	Pfirsichfarbener Pen (Dosis 10 Einheiten/5 µg – 40 Einheiten/20 µg)
PPAR γ	<i>Peroxisomal Proliferator Activated Receptor γ</i>
PZN	Pharmazentralnummer
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SGLT-2	<i>Sodium Dependent Glucose Transporter 2</i>
U	<i>Units</i>

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

Wirkstoff:	Insulin glargin/Lixisenatid
Handelsname:	Suliqua®
ATC-Code:	A10AE54

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
14239986 14239992	EU/1/16/1157/004 EU/1/16/1157/006	Suliqua 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml	5 Fertigpens 10 Fertigpens
N.A.*	EU/1/16/1157/002 EU/1/16/1157/005	Suliqua 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml	N.A.*
* Der pfirsichfarbene Fertipen (pfirsichfarbener Pen, <i>Peach Pen</i>) – Dosisspanne 10 Einheiten Insulin glargin / 5 µg Lixisenatid für Insulin-naive Patienten oder für Patienten, die mit weniger als 20 Einheiten Basalinsulin behandelt werden – wird aktuell und auch zukünftig nicht in Verkehr gebracht.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

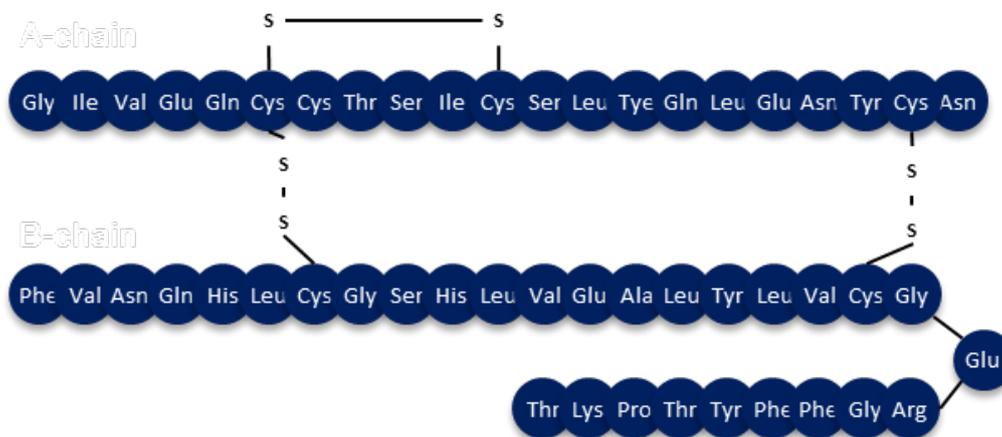
Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kombiniert Suliqua® zwei Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen: Insulin glargin, ein Basalinsulinanalogon, das insbesondere auf die Nüchternblutglukosewerte wirkt, und Lixisenatid, ein GLP-1-Rezeptoragonist, der insbesondere die postprandialen Blutglukosewerte beeinflusst.

Insulin glargin

Insulin glargin ist ein mittels gentechnologischer Methoden in *Escherichia coli* hergestelltes Analogon des endogenen humanen Insulins. Im Vergleich zu humanem Insulin, das aus zwei über Disulfidbrücken verbundenen Peptidketten mit 21 bzw. 30 Aminosäuren Länge besteht, weist Insulin glargin drei Änderungen der Aminosäuresequenz auf (Abbildung 2-1). Diese Änderungen resultieren in einer im Vergleich zu Humaninsulin geringeren Löslichkeit von Insulin glargin im neutralen pH-Bereich, die dazu führt, dass sich nach der Injektion der sauren (pH 4) Insulin-glargin-Injektionslösung ins subkutane Gewebe Mikropräzipitate bilden, die kontinuierlich geringe Mengen an Insulin glargin freigeben. Dieser Mechanismus verleiht Insulin glargin ein gleichmäßiges, berechenbares Konzentrations-Zeit-Profil ohne Spitzen und eine langanhaltende Wirkdauer (1).

Humaninsulin



Insulin glargin

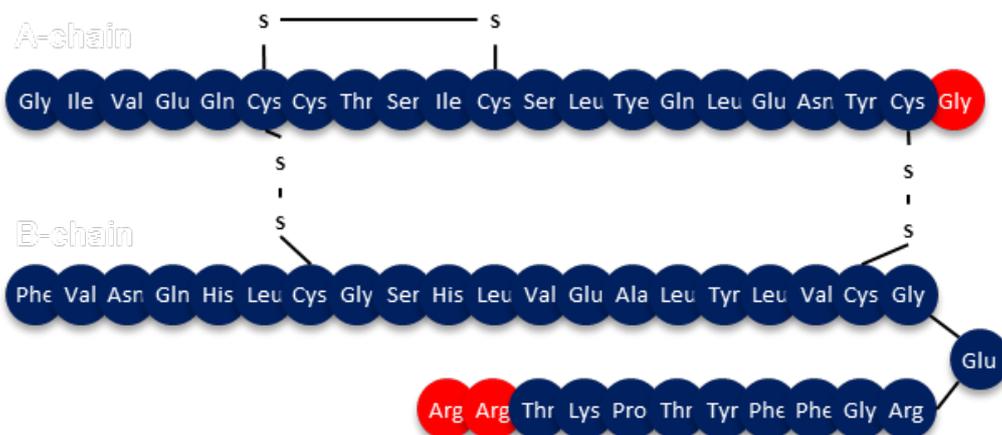


Abbildung 2-1: Übersicht der Peptidstrukturen von Humaninsulin und Insulin glargin. Rot hervorgehoben sind diejenigen Aminosäuren, in denen sich die Insulin glargin von endogenem Humaninsulin unterscheidet (eigene Darstellung nach (2)).

Insulin glargin sowie seine beiden Metaboliten M1 und M2 sind Agonisten des Humaninsulinrezeptors, zu dem sie eine ähnliche Affinität besitzen wie Humaninsulin (3). Die hauptsächlichste physiologische Wirkung von Insulin, und damit auch die hauptsächlichste Wirkung des Analogons Insulin glargin, ist die Regulierung des Blutglukosestoffwechsels. Diese Wirkung entfaltet Insulin bzw. das Analogon Insulin glargin und sein Hauptmetabolit M1 durch die Bindung an den Humaninsulinrezeptor. In den insulinsensitiven Organen (vor allem Leber, Herz- und Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Gehirn) löst das Hormon dann unterschiedliche Regulationsmechanismen aus (4). So stimuliert Insulin einerseits die periphere Glukoseaufnahme durch die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe sowie die Proteinsynthese und hemmt andererseits die Glukoneogenese durch die Leber sowie die Lipolyse im Fettgewebe (3). Insgesamt kommt es dadurch zu einer Absenkung der Glukosekonzentration im Blut, da

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

die peripheren Gewebe verstärkt Glukose aufnehmen und Leber und Fettgewebe weniger Glukose ins Blut abgeben.

Pharmakologische Studien zeigen, dass die Wirkstärke von Insulin glargin hinsichtlich der Blutzuckersenkung äquivalent zu der von Humaninsulin ist, wenn die Wirkstoffe in identischer Dosis verabreicht werden (3). Bei subkutaner Verabreichung tritt die Wirkung von Insulin glargin aufgrund der beschriebenen Bildung von Mikropräzipitaten hingegen verzögert ein und ist langanhaltend. Das so erzeugte Wirkprofil von Insulin glargin, das über eine Wirkdauer von 20 bis 24 Stunden eine gleichmäßige Wirkstärke ohne Spitzenwert aufweist (Abbildung 2-2), ermöglicht die einmal tägliche Anwendung des Medikaments (3, 5). Aufgrund der langanhaltenden Wirkung macht sich die durch Insulin glargin erzielte Blutzuckerkontrolle dabei insbesondere in einem reduzierten Nüchternblutzuckerwert bemerkbar, die Wirkung auf den postprandialen Blutzucker ist hingegen weniger stark ausgeprägt (6).

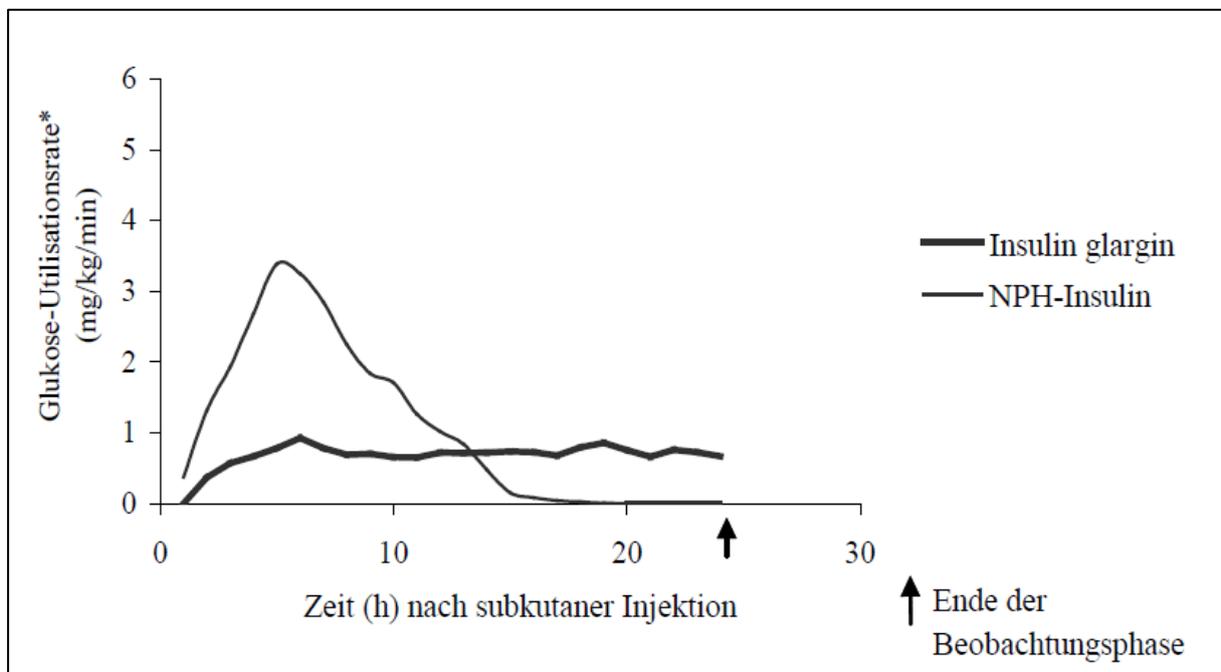


Abbildung 2-2: Wirkprofil von Insulin glargin und NPH-Insulin bei Typ-1-Diabetikern. NPH: Neutral Protamin Hagedorn. *Ermittelt als Menge der infundierten Glukose, die zum Erhalt von konstanten Plasmaglukosespiegeln erforderlich ist (stündliche Mittelwerte) (Quelle (7)).

Lixisenatid

Lixisenatid ist ein vollsynthetisches, subkutan zu injizierendes Analogon des *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1), das aus 44 Aminosäuren besteht und als Agonist des GLP-1-Rezeptors wirkt. Der GLP-1-Rezeptor ist der Zielrezeptor für natives GLP-1, ein endogenes Inkretinhormon, welches die glukoseabhängige Insulinsekretion von pankreatischen Betazellen steigert und die Freisetzung von Glukagon aus Alphazellen unterdrückt. Der „Inkretin-Effekt“, hinter dem die beiden Peptidhormone GLP-1 und glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP) stehen und in den Inkretin-Mimetika wie Lixisenatid eingreifen, steuert bei gesunden Individuen mehr als 70 % der Insulinsekretion, die durch die orale Glukose- bzw. Nahrungsaufnahme ausgelöst wird (8). Dabei werden GLP-1 und GIP nach Adsorption von Glukose und anderen Nährstoffen vom Darmgewebe sezerniert (8).

Der Wirkmechanismus von Lixisenatid beruht auf einer Verstärkung des Inkretin-Effektes durch eine zeitliche Verlängerung des Agonistenstimulus auf den GLP-1-Rezeptor, die durch die deutlich erhöhte Halbwertszeit von Lixisenatid gegenüber endogenem GLP-1 erzielt wird. Lixisenatid besitzt eine Halbwertszeit von 3 – 4 Stunden (9), wohingegen endogenes GLP-1 nur eine Halbwertszeit von 90 – 120 Sekunden aufweist (10, 11). Diese verlängerte Halbwertszeit ist Resultat der veränderten Struktur des Peptids (Abbildung 2-3), die ihm eine Resistenz gegenüber der N-terminalen Proteolyse durch die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) verleiht, die als Schlüsselenzym den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Abbaus der Inkretinhormone katalysiert. Darüber hinaus besitzt Lixisenatid im Vergleich zu GLP-1 sowie dem GLP-1-Analogon Exenatid eine ca. 4-fach höhere Bindungsaffinität ($IC_{50} = 1,43 \text{ nM}$) am GLP-1-Rezeptor, wodurch es ebenfalls zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer kommt (9, 12).

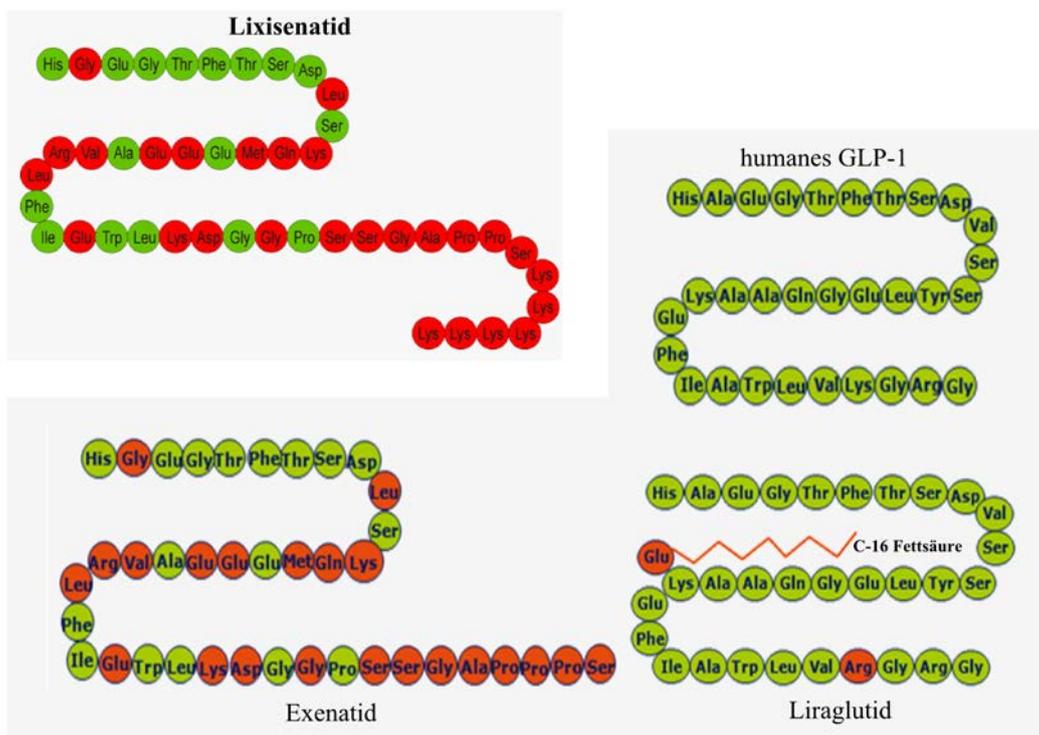


Abbildung 2-3: Übersicht der Peptidstrukturen von GLP-1 und der GLP-1-Analoga Lixisenatid, Exenatid und Liraglutid. Rot hervorgehoben sind diejenigen Aminosäuren, in denen sich die Analoga von endogenem GLP-1 unterscheiden (Quelle (12, 13)).

Die Bindung am Rezeptor führt auf molekularer Ebene primär zu einem intrazellulären Konzentrationsanstieg von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und daraufhin zu einer Aktivierung unterschiedlicher Signalwege (10), die die folgenden blutzuckersenkenden Effekte von Lixisenatid vermitteln (Abbildung 2-4):

- eine verlangsamte Magenentleerung, die zu einer verzögerten Resorption der mit der Nahrung aufgenommenen Glukose führt,
- die Stimulation der Insulinsekretion der Betazellen,
- das Unterdrücken der postprandialen Glukagonfreisetzung durch die Alphazellen sowie
- die Verstärkung des Sättigungsgefühls.

Lixisenatid bewirkt so primär eine Verringerung des postprandialen Blutzuckers und sekundär auch eine Reduktion des Nüchternblutzuckers, wodurch eine schnelle und anhaltende Verbesserung der glykämischen Kontrolle erzielt wird. Da die Stimulation der Insulinsekretion nur bei hohem Blutzuckerspiegel, jedoch nicht bei Normoglykämie, erfolgt und die Glucagonsekretion im Falle einer Hypoglykämie als „Rettungsmechanismus“ erhalten bleibt, wird das Hypoglykämierisiko durch eine Behandlung mit Lixisenatid begrenzt (1). Zudem kann durch die Wirkeigenschaften der GLP-1-Rezeptoragonisten eine Gewichtsreduktion der Patienten erzielt werden, wodurch eine therapeutische Lücke des Diabetes mellitus geschlossen werden kann (14).

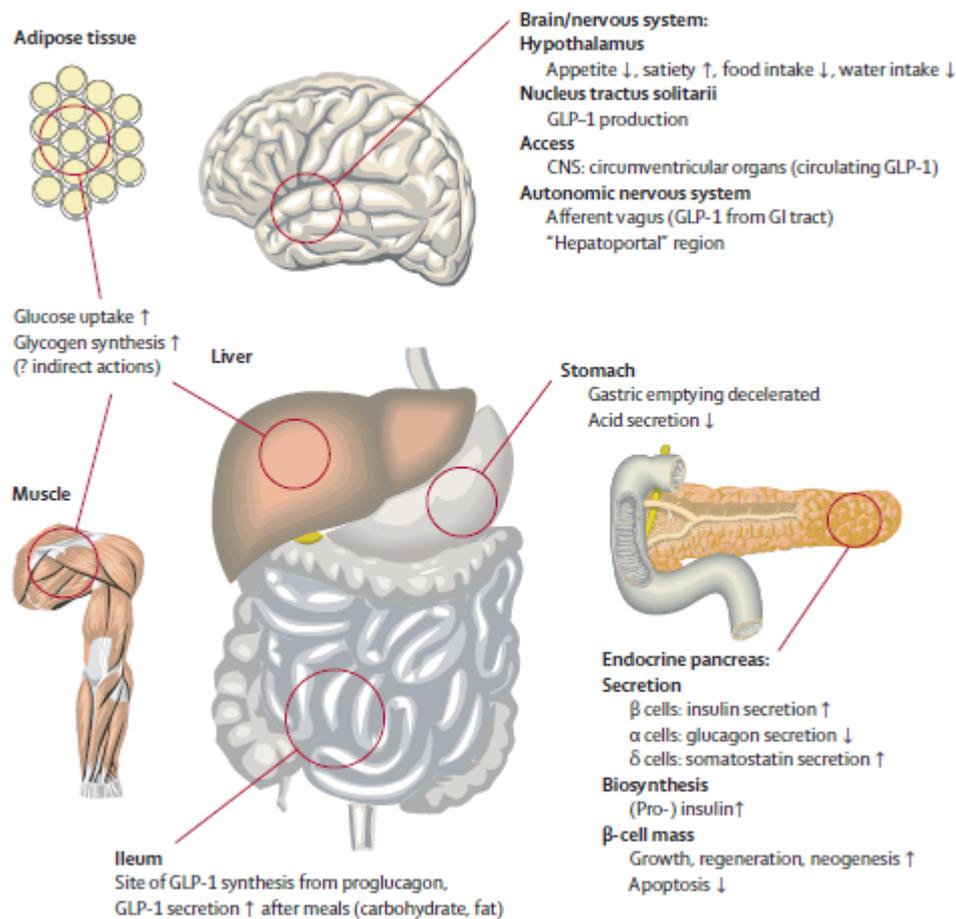


Abbildung 2-4: Physiologie der GLP-1-Sekretion und Funktionen der GLP-1-Rezeptoren in verschiedenen Organen (Quelle (15)).

Fixed Ratio Combination aus Insulin glargin und Lixisenatid

Suliqua® enthält die beiden Wirkstoffe Insulin glargin und Lixisenatid in Form eines Kombinationspräparats mit festem Dosisverhältnis (*Fixed Ratio Combination*; FRC). Die FRC stellt für ein Kombinationspräparat mit einem zu titrierenden Wirkstoff wie Insulin glargin die optimale Lösung dar, da mit ihr eine Dosis von 10 bis 60 Einheiten Insulin glargin zusammen mit einer Dosis von 5 bis 20 µg Lixisenatid verabreicht werden kann. Um diesen Dosisbereich abzudecken, wird die FRC in zwei Pens zur Verfügung gestellt, in denen die Wirkstoffe jeweils in unterschiedlichen Dosisverhältnissen kombiniert werden: Der pfirsichfarbene Pen („*Peach Pen*“) enthält die Wirkstoffe im Verhältnis 2 Einheiten Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid und deckt den Dosisbereich von 10 Einheiten/5 µg bis 40 Einheiten/20 µg ab, während der olivfarbene Pen („*Olive Pen*“) die Wirkstoffe im Verhältnis 3 Einheiten Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid enthält und den Dosisbereich von 30 Einheiten/10 µg bis 60 Einheiten/20 µg abdeckt. In Deutschland steht nur der olivfarbene Pen zur Verfügung. Der pfirsichfarbene Pen wird aktuell und auch zukünftig nicht in Verkehr gebracht.

Die beiden in der FRC kombinierten Wirkstoffe ergänzen sich insbesondere hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, da das langwirksame Basalinsulin Insulin glargin primär die Kontrolle des Nüchternblutzuckers verbessert, während der GLP-1-Rezeptoragonist Lixisenatid hauptsächlich den postprandialen Blutzucker reduziert (12). Diese komplementären Wirkmechanismen ermöglichen eine insgesamt verbesserte langfristige Blutzuckerkontrolle, die durch die Kombination der beiden Wirkstoffe in einem Präparat mit einem wenig komplexen Therapieregime erzielt werden kann. Da Lixisenatid aufgrund seines Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko aufweist, geht die verbesserte Blutzuckerkontrolle nicht mit einer höheren Zahl von Hypoglykämien einher (16). Zudem wird die häufigste Nebenwirkung von Insulin glargin, die in einer Zunahme des Körpergewichts besteht, durch den gewichtsreduzierenden Effekt von Lixisenatid gemindert bzw. gänzlich vermieden (16). Ebenso verringert die FRC das Auftreten der häufigsten Nebenwirkungen einer Behandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten, die in gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen bestehen. Die verbesserte Blutzuckerkontrolle, die mit der FRC erzielt werden kann, geht daher auch hinsichtlich der relevantesten Verträglichkeitsparameter der Einzelwirkstoffe mit Vorteilen im Vergleich zu einer Therapie mit diesen Einzelwirkstoffen einher (16).

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)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	Nein	09.03.2020	A
Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.	Nein	09.03.2020	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Dabei wird den Vorgaben des G-BA gefolgt, nach denen die Bewertung von Suliqua[®] nach Erweiterung des Anwendungsgebietes keine Substitution der mit Beschluss vom 16. August 2018 bewerteten Anwendungsgebiete darstellt. Bewertungsrelevant für das vorliegende Verfahren sind gemäß G-BA somit „...ausschließlich (...) die neuen Therapiesituationen und Kombinationsmöglichkeiten von Suliqua[®], die im vorangegangenen Beschluss vom 16. August 2018 nicht bewertet wurden.“ (17)

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten in Tabelle 2-3 stammen aus der Fachinformation des Arzneimittels Suliqua® sowie dem Antwortschreiben des G-BA zur Beratungsanforderung 2019-B-082 vom 01.08.2019 (1, 17).

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	Nicht zutreffend

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

2.3 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.

Die Aufstellung zugelassener Arzneimittel im Anwendungsgebiet wurde auf Grundlage der vom G-BA für die Beratung gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV durchgeführten Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie den Angaben in Anhang III der Arzneimittel-Richtlinie nach § 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V erstellt. Die Beschreibungen der Wirkmechanismen wurden auf Grundlage der entsprechenden Fachinformationen, der NVL, Fachpublikationen sowie eines aktuellen Lehrbuchs der Diabetologie erstellt. Eine gesonderte systematische Literaturrecherche wurde für die Angaben in Modul 2 nicht durchgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. sanofi-aventis groupe. Suliqua® 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung; Suliqua® 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2020. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 19.03.2020]. 2020.
2. Hilgenfeld, R., Seipke, G., Berchtold, H., Owens, D. R. The Evolution of Insulin Glargine and its Continuing Contribution to Diabetes Care. *Drugs* 2014; 74(8): 911-927.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Lantus® Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone Lantus® SoloStar Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. Stand: 01.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 10.03.2020]. 2020.
4. Staiger, H., Schleicher, E. Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels. *Diabetologie in Klinik und Praxis* 2011: 2-51.
5. Bretzel, R. G. Behandlung mit Insulin. In: Häring, H. U., Gallwitz, B., Müller-Wieland, D., Usadel, K. H., Mehnert, H., editors.: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. 2011: S. 192.
6. Fleischmann, H., Göke, R., Bramlage, P. Addition of once daily prandial lixisenatide to basal insulin therapy in patients with type-2 diabetes results in a reduction of HbA1c as an effect of postprandial glucose lowering. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2017; 11: S91-S97.
7. Lepore, M., Pampanelli, S., Fanelli, C., Porcellati, F., Bartocci, L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49(12): 2142-8.
8. Baggio, L. L., Drucker, D. J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6): 2131-57.
9. sanofi-aventis groupe. ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Lyxumia® [online]. Stand: 16.07.2019. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf [Zugriff: 15.11.2019]. 2019.
10. Nauck, M. A. Unraveling the Science of Incretin Biology. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20: S303-S308.

11. Nauck, M. A. Unraveling the Science of Incretin Biology. *The American Journal of Medicine* 2009; 122(6): S3-S10.
12. Werner, U., Haschke, G., Herling, A. W., Kramer, W. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Regulatory Peptides* 2010; 164(2): 58-64.
13. Hansen, K. B., Vilsboll, T., Knop, F. K. Incretin mimetics: a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes - a review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 3: 155-63.
14. Aroda, V. R., Henry, R. R., Han, J., Huang, W., DeYoung, M. B. et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clinical Therapeutics* 2012; 34(6): 1247-1258.e22.
15. Drucker, D. J., Nauck, M. A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548): 1696-705.
16. Aroda, V. R., Rosenstock, J., Wysham, C., Unger, J., Bellido, D. et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(11): 1972-1980.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antwortschreiben zur Beratungsanforderung 2019-B-082. Nachtrag zur Frage der Dossierpflicht. Insulin glargin/Lixisenatid zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Stand: 01.08.2019. 2019.