

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	22. Juli 2013
Stellungnahme zu	Saxagliptin, Nr. 174, A13-01, Version 1.0, 27.06.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 ist eine weltweit rasch zunehmende Erkrankung, welche über die Zunahme der Morbidität und Mortalität der betroffenen Populationen auch ein gesundheitspolitisches Problem darstellt. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen weltweit (1).</p> <p>Somit sind erfolgreiche Präventions- und Behandlungskonzepte unabdingbar, was auch in den Therapieempfehlungen und -leitlinien sichtbar und aktuell durch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) unterstrichen wird (2).</p> <p>Die Klasse der Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Inhibitoren erweitert seit wenigen Jahren die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 (3). Der Wirkstoff Saxagliptin wurde jetzt einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zugeführt und der Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vom IQWiG bewertet (4).</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, 2.5, Seite 21	<p><u>C) Indikation: Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin</u></p> <p>Die AkdÄ verweist auf ihre Stellungnahme im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu der Fixkombination Saxagliptin + Metformin (5):</p> <p><i>Für diese Indikation wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vorgelegt (CV181057) (6) und vom IQWiG bewertet; Teilergebnisse für diese sind publiziert. In der Studie wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die mit Insulin allein oder mit Insulin plus Metformin nicht ausreichend therapiert waren (HbA_{1c} mindestens 7,5 %). Da die Randomisierung stratifiziert nach der Vortherapie erfolgte, sind die Ergebnisse der Subgruppe mit Insulin plus Metformin als Vortherapie (ca. 70 %) grundsätzlich für die Nutzenbewertung von Saxagliptin + Metformin in Kombination mit Humaninsulin geeignet.</i></p> <p><i>Von der Studie ist aber nur die erste Behandlungsphase über 24 Wochen verwertbar, da an deren Ende und vor Änderung der Therapieregime keine erneute Randomisierung erfolgte. Die zweite Behandlungsphase ist daher nicht mehr als randomisier-</i></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ter Vergleich anzusehen.</i></p> <p><i>Mit 24 Wochen ist der Vergleichszeitraum zu kurz und mit initial 455 Patienten zu klein, um belastbare Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten (v. a. mikrovaskuläre und makrovaskuläre diabetische Spätschäden) zu generieren. Zur Bewertung der Wirksamkeit werden ausschließlich Parameter des Blutzuckerstoffwechsels untersucht. Als wesentliches Ergebnis ergibt sich ein signifikant geringerer HbA_{1c}-Wert für die Gruppe mit Saxagliptin + Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu Metformin plus Insulin (Differenz zwischen den Behandlungsgruppen nach 24 Wochen im Mittel –0,34 %) und ein geringerer Bedarf an Insulin (im Mittel –2,7 Einheiten pro Tag). Für die Rate an Hypoglykämien, unerwünschten Ereignissen insgesamt und kardiovaskulären Ereignissen im Speziellen, die als unerwünschte Ereignisse erfasst wurden, fand sich kein signifikanter Unterschied.</i></p> <p><i>Vom IQWiG wird am Design der Studie vor allem kritisiert, dass die Insulindosis in der ersten Studienphase konstant gehalten werden musste (solange nach festgelegten Kriterien keine dringliche oder notfallmäßige Änderung im Sinne einer Rescue-Medikation notwendig wurde); dies galt für beide Behandlungsarme in der Studie.</i></p> <p><i>Dieser Kritik stimmt die AkdÄ im Grundsatz zu. Bei der kombinierten Behandlung mit Insulin und oralen Antidiabetika ist auch</i></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>in Leitlinien empfohlene klinische Praxis, die oralen Antidiabetika in maximaler Dosis zu geben und die Insulindosis flexibel und möglichst niedrig zu halten (2;7). Dies bedeutet, dass sowohl die Dosis als auch die Wahl des Insulins (Basalinsulin; Mischinsulin) zeitnah und regelmäßig an die individuelle Stoffwechselsituation des Patienten angepasst werden sollte. In der einzigen Studie, die der pU für diese Indikation vorgelegt hat, ist somit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard entsprechend gewählt worden.</i></p> <p><i>Die Einschränkung der Studienpopulation hinsichtlich älterer Patienten mit Diabetes, die wegen Alter oder kardiovaskulärer Erkrankungen für eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen aufgrund möglicher auftretender Hypoglykämien nicht geeignet seien, ist nicht nachvollziehbar. Die Frequenz der Hypoglykämien ist stark abhängig von der Wahl des HbA_{1c}-Zieles. Dieses sollte bei Patienten mit den beschriebenen Kriterien aber ohnehin so hoch angesetzt werden, dass die Gefahr von Hypoglykämien minimiert wird.</i></p>	
IQWiG Dossier- bewertung, 2.3.1, Seite 11	<p><u>A) Indikation: Saxagliptin + Metformin sowie</u> <u>C) Indikation: Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin</u></p> <p>Die AkdÄ verweist auf ihre Stellungnahme im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu der Fixkombination</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
+ 2.5.1, Seite 21	<p>Saxagliptin + Metformin (5):</p> <p>Studiendesign</p> <p><i>Der pU hat neben Studien mit der Prüfung auf Überlegenheit auch solche mit dem Nachweis der Nichtunterlegenheit vorgelegt. Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA_{1c}.</i></p> <p><i>Durch ein „Non-inferiority“-Studiendesign kann kein Zusatznutzen belegt werden. Um einen klinisch relevanten Zusatznutzen nachzuweisen, müssen patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Der HbA_{1c}-Wert, primärer Endpunkt in den vorgelegten Studien, ist kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern nur ein in seiner Aussagekraft umstrittener Surrogatparameter (8).</i></p> <p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <p><i>Zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien ist kritisch anzumerken:</i></p> <p><i>Bei den Studien musste der HbA_{1c}-Wert der einzuschließenden Patienten je nach Fragestellung zwischen 6,5 % und 10 %, 7 % und 10 % oder 8 % und 12 % liegen. Aktuelle Leitlinien (2;9) sehen für den HbA_{1c} als Zielkorridor Werte zwischen 6,5 % und 7,5 % vor (die gegebenenfalls noch individuell adaptiert werden sollen). Der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des</i></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>HbA_{1c} liegt in dieser Studie somit am unteren Ende des laut Leitlinien anzustrebenden Zielkorridors. Dies bedeutet, dass für einen nicht unerheblichen Anteil der Patienten keine Indikation für eine Therapieintensivierung bestanden hätte. Bei diesen HbA_{1c}-Werten regelhaft eine Therapieintensivierung vorzunehmen, entspricht nicht den Leitlinien (10;11) und bedeutet eine „Übertherapie“ der Studienpatienten. Die NICE-Leitlinie 2011 spricht sich klar gegen die Absenkung des HbA_{1c}-Wertes unter 6,5 % aus (9).</i></p> <p>Informationsbeschaffung</p> <p><i>Die AkdÄ verweist auf ihre Stellungnahme im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu der Fixkombination Saxagliptin + Metformin (5):</i></p> <p><i>Der pU scheint zwar alle ihm verfügbaren Informationen, die für die Nutzenbewertung von Interesse sein könnten, zur Verfügung gestellt zu haben. Es bleibt aber unverständlich, warum noch keine für die Nutzenbewertung relevanten Studienergebnisse (ausreichende Patientenzahl und Studiendauer patientenrelevanter Endpunkte) für die Kombination Saxagliptin + Metformin verfügbar sind. Inwieweit die Studie SAVOR-TIMI 53 (12), in der Saxagliptin als Add-on zu etablierten medikamentösen Therapien an einem größeren Kollektiv von Patienten mit Diabetes</i></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte geprüft wird, bezüglich der vorliegenden Fragestellung aussagekräftige Daten liefert, ist offen.</i></p> <p><i>Die Häufigkeit von Hypoglykämien ist nicht transparent dargestellt. Eine prozentuale Angabe der betroffenen Patienten ist nicht ausreichend, sondern muss in Ereignissen pro Patient pro Jahr angegeben werden. Zusätzlich wird der HbA_{1c}-Wert der Patienten mit Hypoglykämien benötigt, damit geklärt werden kann, ob eine zu starke HbA_{1c}-Absenkung in einem Bereich, in dem kein patientenrelevanter Nutzen mehr erwartet werden kann (13) für die Hypoglykämien in der Vergleichsgruppe verantwortlich sein könnte. Weiterhin muss die Häufigkeit von Hypoglykämien in schwere und nicht schwere Ereignisse differenziert werden.</i></p>	
	<p><u>A) Indikation: Saxagliptin + Metformin,</u></p> <p><u>B) Indikation: Saxagliptin + Sulfonylharnstoff,</u></p> <p><u>C) Indikation: Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin sowie</u></p> <p><u>D) Indikation: Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff</u></p> <p>Endpunkte</p> <p>Den vom IQWiG bei der Dossierbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkten stimmt die AkdÄ prinzipiell zu.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Allerdings ist zu kritisieren, dass im Rahmen des derzeitigen Bewertungsverfahrens durch das IQWiG ein Zusatznutzen allein aufgrund eines geringeren Schadens zuerkannt wird – wie im Fall der Gliptine z. B. durch Nachweis einer geringeren Rate von Hypoglykämien, ohne dass der Nachweis erbracht werden muss, dass diabetische Folgeschäden positiv beeinflusst werden. Für Saxagliptin liegen bis heute keine Daten zu kardiovaskulären Endpunkten vor.</p> <p>Schaden</p> <p>Die AkdÄ stimmt grundsätzlich dem Vorgehen des IQWiG zu, dass auch das Schadenspotenzial von Arzneimitteln am zuverlässigsten durch RCTs zu beurteilen ist.</p> <p>Die Einstufung des Schadenspotenzials der Gliptine zeigt aber, dass die eingesetzte Methode für eine frühe Nutzenbewertung, ausschließlich RCTs als valide Datenbasis anzuerkennen, an ihre Grenzen stößt, insbesondere bei der Bewertung der Wirkstoffe des Bestandsmarkts.</p> <p>Bei diesem Vorgehen werden schwerwiegende, seltene mit Latenz auftretende Nebenwirkungen nicht erkannt sowie in die Bewertung des Ausmaßes des Schadens eines Wirkstoffs und damit in die Gesamtaussage zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nicht mit einbezogen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Obwohl für alle Gliptine und somit auch für Saxagliptin seit Jahren Signale für die schweren Nebenwirkungen Pankreatitis und Pankreaskarzinom aus den nationalen und internationalen Datenbanken der Spontanmeldesysteme und aus Fall-Kontrollstudien bekannt sind und diese auch auf Veranlassung der Zulassungsbehörden in die Produktinformationen der Gliptine als Warnhinweise aufgenommen werden mussten, können diese aufgrund des spontanen Auftretens und des geringen zusätzlichen Risikos aufgrund des methodischen Vorgehens nicht erkannt werden. Es liegen nur Daten aus Studien mit zu geringen Fallzahlen und kurzer Studiendauer vor, die das bestehende Risiko nicht in der Lage sind zu erfassen. Aus diesem Grund können Verzerrungen bei der Bewertung des Schadenspotenzials von Gliptinen gegenüber Sulfonylharnstoffen und somit bei der Festlegung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens entstehen. Trotz des erheblichen Schweregrades der Nebenwirkung finden die bekannten schwerwiegenden Risiken keine Berücksichtigung (14–19).</p> <p>Insbesondere unter dem Aspekt des vorsorgenden Patientenschutzes ist es aus Sicht der der AkdÄ dringend erforderlich, die bekannt gewordenen Signale für einen Schaden durch Pankreatitiden und Pankreaskarzinome bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ sieht auf Basis der gegenwärtigen Datenlage in keiner der zugelassenen Indikationen (A–D) einen Zusatznutzen für Saxagliptin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Zudem verweist die AkdÄ bzgl. der Indikationen A) Saxagliptin + Metformin sowie der Indikation C) Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin auf ihre Stellungnahme im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu der Fixkombination Saxagliptin + Metformin (5):</p> <p><i>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung durch das IQWiG bezüglich des Zusatznutzens der Kombination von Saxagliptin und Metformin in der Indikation „Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an: Die vom pU vorgelegten Daten zeigen keinen Beleg für einen Zusatznutzen für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin versus Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).</i></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><i>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung durch das IQWiG bezüglich des Zusatznutzens der Kombination Saxagliptin/Metformin in der Indikation „Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an: Die vom pU vorgelegten Daten zeigen keinen Beleg für einen Zusatznutzen für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin versus Metformin + Insulin.</i></p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
2. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Kurzfassung. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); in Druck 2013.
3. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e1369.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-268/2013-06-27_A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Köln, Auftrag: A13-01, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 174, Stand: 27. Juni. 2013.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin, Nr. 152, A12-16, Version 1.0, 13.02.2013. Berlin, Stand: 8. März 2013.
6. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M et al.: Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 513-523.
7. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH: Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2: S253-S259.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Type 2 diabetes -The management of type 2 diabetes: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>. NICE, clinical guideline 87, London. Stand: Mai 2009.
10. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A et al.: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf. 2013.

11. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al.: Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898.
12. Cobble ME, Frederich R: Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 6.
13. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al.: Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.
14. Singh S, Chang HY, Richards TM et al.: Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 534-539.
15. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T et al.: Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013; 62: 2595-2604.
16. Cohen D: Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? *BMJ* 2013; 346: f3680.
17. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al.: Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150-156.
18. Gale EA: GLP-1-based therapies and the exocrine pancreas: more light, or just more heat? *Diabetes* 2012; 61: 986-988.
19. Institute for Safe Medication Practices (ISMP): Perspectives on GLP-1- agents for diabetes: <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2012Q3.pdf>. Stand: 18. April. 2013.