Deutsche Diabetes Gesellschaft

Deutsche Diabetes Gesellschaft • Reinhardtstraße 31 • 10117 Berlin

Reinhardtstraße 31
10117 Berlin
Tel 030 / 3 11 69 37-0
Fax 030 / 3 11 69 37-20
E-Mail: info@ddg.info
www.ddg.info

Berlin, 22. Juli 2013

Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zu den IQWiG Berichten zur Nutzenbewertung der DPP-4 Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin sowie die Fixdosiskombinationen mit Metformin

Das IQWiG kommt in seinen Nutzenbewertungen der DPP-4 Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin sowie deren Fixdosiskombinationen mit Metformin zu den folgenden Bewertungen:

Für Saxagliptin und Vildagliptin wurde in keiner einzigen Indikation ein Zusatznutzen belegt (1,2).

Für Sitagliptin ergab sich in der freien Kombination als add on zu Metformin gegenüber der Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) für das Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, gegenüber der Vergleichstherapie Metformin plus Glipizid, für das gleiche Therapieziel bei Männern einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, bei Frauen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens jedoch beträchtlich ist. Für alle anderen Indikationen wurde kein Zusatznutzen belegt (3).

Für Sitagliptin und Vildagliptin in der jeweiligen Fixdosiskombination mit Metformin wurde in keiner einzigen Indikation ein Zusatznutzen belegt (4,5).

Für die Saxagliptin-Metformin-Fixdosiskombination wurde für die neue Indikation der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff aus rein formalen Gründen kein Zusatznutzen gesehen (6). In einer früheren Bewertung dieser Fixdosiskombination hatte das IQWiG im Vergleich zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff oder einer Anwendung der Fixdosiskombination zusammen mit Insulin keinen Beleg für einen Zusatznutzen attestiert (7). Der G-BA hatte sich dieser Entscheidung jedoch nicht angeschlossen und zumindest einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen der Fixdosiskombination gegenüber einer Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff (Gliblenclamid, Glimepirid) gesehen (8).

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.
Vorstand 2013/2014: PD Dr. Erhard Siegel (Präsident), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Vizepräsident), Dr. Ralph Ziegler (Schatzmeister), Prof. Dr. Andreas Fritsche, Prof. Dr. Andreas Hamann (Tagungspräsident 2016), Prof. Dr. Klaus-Dieter Palitzsch, Stephan Schreiber, Prof. Dr. Norbert Stefan (Tagungspräsident 2015), Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler (Tagungspräsidentin 2014)
Geschäftsführer: Dr. Dietrich Garlichs
Vereinsregister: AG Berlin Charlottenburg VR 30808 B, **Finanzamt:** Berlin für Körperschaften I **St.-Nr.:** 27/640/59125
Commerzbank AG, BLZ 100 400 00, Konto-Nr.: 311 69 69, IBAN: DE97 1004 0000 0311 6969 00, BIC: COBADEFFXXX
National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777, IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE3E

diabetes DE
Deutsche Diabetes-Hilfe

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt die Einschätzungen des IQWiG in den meisten Punkten nicht und sieht einen Zusatznutzen für die DPP-4 Inhibitoren und deren Fixdosiskombinationen mit Metformin in einem breiteren zugelassenen Indikationsspektrum.

Aus Sicht der DDG gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen der DPP-4-Inhibitoren als Add-on Therapie zu Metformin zur Erreichung des individuellen Therapieziels unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme, gegenüber Sulfonylharnstoff-Derivaten. Dies gilt nicht nur für das Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung, sondern auch für alle anderen Therapieziele, da die Hypoglykämieinzidenz unter Sulfonylharnstoffen unabhängig vom HbA1c Ausgangswert und der Sulfonylharnstoffdosis ist (9). Sämtliche Studien, die über ein oder zwei Jahre die Wirksamkeit und Sicherheit der add-on Therapie von einem DPP-4 Hemmer zu einer bestehenden Metformintherapie mit der eines Sulfonylharnstoffs als add-on verglichen haben, zeigten bei Nichtunterlegenheit für die DPP-4 Inhibitoren einen klaren Vorteil bezüglich der Hypoglykämieinzidenz und der Gewichtsentwicklung (10-16). Die Daten dieser Studien zeigen trotz unterschiedlicher Patientenpopulationen und verabreichten Sulfonylharnstoffen als Vergleichstherapie mit unterschiedlichen Titrationen eine sehr große Ähnlichkeit und Homogenität der Ergebnisse mit den oben genannten Vorteilen für die DPP-4 Hemmer. Somit ist für die freien Kombinationen von Metformin und DPP-4 Inhibitoren aus Sicht der DDG ein klarer Vorteil evident belegt. Hierzu verweist die DDG auch auf ihre vorangegangenen Stellungnahmen zur Nutzenbewertung von Linagliptin und zur Fixdosiskombination Saxagliptin-Metformin (17-18).

Für die Fixdosiskombinationen Metformin plus DPP-4 Inhibitor wird vom IQWiG vor allem aus formalen Gründen kein Zusatznutzen gesehen. Dies hängt vor allem mit der Auswahl und Titration der Sulfonylharnstoffe in den entsprechenden Studien zusammen. Die von den Herstellern in deren Dossiers angestrengten Brückenvergleiche werden vom IQWiG ebenfalls aus formalen Gründen nicht akzeptiert. Das IQWiG lässt in seiner Betrachtung aber völlig außer Acht, dass die freien Kombinationen von Metformin und einem DPP-4 Inhibitor sich bezüglich ihrer Pharmakodynamik und Pharmakokinetik nicht von den Fixdosiskombinationen unterscheiden und die vom IQWiG bemängelten Metformin-Dosisunterschiede in der Praxis bei den bezüglich ihres Körpergewichts heterogenen behandelten Patienten keine klinische Rolle spielen. Im Gegensatz dazu ist jedoch die Möglichkeit einer Therapie mit einer Fixdosiskombination für den Patienten ein patientenrelavanter Vorteil vor allem für die Sicherheit, Therapieadhärenz und Lebensqualität.

Für die Monotherapie mit DPP-4 Inhibitoren fordert das IQWiG die Durchführung von Studien mit Patienten, die Kontraindikationen gegen Metformin oder eine Metforminunverträglichkeit haben. Die DDG weist darauf hin, dass aus wissenschaftlichen Gesichtspunkten solche Studien nicht durchführbar sind, da das Kriterium der Metforminunverträglichkeit nicht klar definiert und abgegrenzt werden kann und damit die geforderten Studienpopulationen nicht zu rekrutieren sind. Hinzu kommt, dass es keine Hinweise dafür gibt, dass Patienten mit

Metforminunverträglichkeit grundsätzlich andere pathophysiologische Mechanismen ihres Typ-2-Diabetes aufweisen, die zu einer veränderten Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkung von DPP-4 Inhibitoren oder Vergleichstherapien führen würden. In Anbetracht der Hypoglykämiegefahr, die durch die voraussehbar geforderte Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid und Glimepirid) gegeben ist, würden solche zusätzlichen Studien auch nur schwer ethisch zu rechtfertigen und zu genehmigen sein.

Darüber hinaus gibt es Vorteile der DPP-4 Inhibitoren bei schwerer Niereninsuffizienz gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten, bei denen letztere sogar kontraindiziert sind. Die DPP-4 Inhibitoren haben aus diesem Grund eine Erweiterung ihrer Zulassungen bei Nierenfunktionseinschränkung erhalten (19-23). Im Übrigen verweist die DDG auf ihre vorangegangenen Stellungnahmen zu Vergleichen zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffderivaten, besonders auch auf den möglichen Zusatznutzen bezüglich des allgemeinen- und kardiovaskulären Sicherheitsprofils der DPP-4 Inhibitoren (17,18,24-27).

Bezüglich der Kombinationsmöglichkeit der DPP-4 Inhibitoren mit einer Insulintherapie verweist die DDG auf die bereits erfolgte Stellungnahme zur Fixdosiskombination Saxagliptin-Metformin (17) und auf den klinischen Sachverhalt, dass für schwerer schulbare und weniger therapiekompetente Patienten mit einer Kombinationstherapie mit Metformin und Basalinsulin bei nicht ausreichend guter Einstellung unter dieser Therapie die Therapieeskalation Metformin plus DPP-4 Inhibitor plus Basalinsulin sicherer und leichter durchführbar ist, als eine Therapie mit Metformin und einer Insulintherapie mit Basal- und Bolusinsulingaben oder einer anderen Intensivierung der Insulintherapie. Auch die Hypoglykämiegefahr und die Insulindosen sind in der alltäglichen Praxis bei der Kombination Metformin plus DPP-4 Inhibitor plus Basalinsulin geringer (28-31).

Die Kritik des IQWiG in seinen Bewertungen, es sei ein Versäumnis, dass die kardiovaskulären Endpunktstudien zu den DPP-4 Inhibitoren noch nicht vorlägen, hält die DDG für abwegig. Die jeweiligen Endpunktstudien wurden sämtlich zeitnah zum Abschluss der Phase III Studien und zu den Zulassungen begonnen. Die Endpunktstudien unterscheiden sich auch in den Charakteristika der Patientenpopulationen und in den Studiendesigns, so dass sich naturgemäß auch unterschiedliche Laufdauern der Studien ergeben. Aufgrund dieser unterschiedlich angelegten Studien werden besonders detaillierte und breite Ergebnisse zu den verschiedenen Patientenpopulationen erwartet, die eine Vielzahl der offenen Fragen zu kardiovaskulären Endpunkten beantworten werden (32-36). Durch einen Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit der DPP-4 Inhibitoren ergibt sich dann ein eindeutiger Vorteil gegenüber den Sulfonylharnstoffen, deren Sicherheit nach der gegenwärtigen Datenlage völlig unzureichend und umstritten ist (27).

Zusammenfassend lässt das IQWiG in seiner Bewertung aufgrund seiner lediglich formalen Herangehensweise völlig außer Acht, dass Sulfonylharnstoffe Hypoglykämien auslösen können. Auch die Möglichkeit der Gabe einer Standarddosis eines DPP-4 Inhibitors im Gegensatz zur notwendigen individuellen Dosisfindung mit anfänglicher Titration bei

Sulfonylharnstoffbehandlung trägt zur Arzneimittelsicherheit bei und wird von der DDG als Zusatznutzen gesehen (17,18). Auch die Tatsache, dass DPP-4 Inhibitoren bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Zulassungserweiterung und Vorteile gegenüber Glibenclamid und Glimepirid haben, wird nicht gewürdigt. Eine retrospektive Beobachtungsstudie in Deutschland hat ergeben, dass in den letzten 10 Jahren sich die Inzidenz an notfallmäßigen Krankenhausaufnahmen wegen schwerer Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetes erhöht hat, hierfür ist unter anderem der Einsatz von Sulfonylharnstoffen mit verantwortlich (37).

An dieser Stelle möchte die DDG darauf hinweisen, dass es bezüglich der vom GBA festgelegten Vergleichstherapien und Fragestellungen keine Studien gibt, die klinisch und wissenschaftlich an einem großen Kollektiv belegen, dass diese Vergleichstherapien langfristig sicher und effektiv sind; die wissenschaftliche Evidenz dieser angenommenen Sicherheit (Definition der Vergleichstherapie als Standard) und Effektivität ist deutlich geringer, als die aufgerufenen Substanzen. Die einzige klinische (nicht wissenschaftliche) Tatsache ist, dass die Substanzen der Vergleichstherapien bereits lange auf dem Markt sind. Zusätzlich hält die DDG es wichtig festzuhalten, dass "Vergleichstherapien" implizieren, dass man mit diesen therapeutischen Strategien genauso erfolgreich die Zielwerte für die Patienten erreicht wie ohne die neuen Substanzen. Dies ist natürlich nicht der Fall; die neuen Substanzen ergänzen das bisherige therapeutische Instrumentarium und helfen somit mehr Patienten gut und sicher zu therapieren. Unter dieser medizinisch sinnvollen Vorstellung sind auch die meisten wissenschaftlichen klinischen Studien durchgeführt worden, bevor die Zulassungen, die auch diese Ergänzung der therapeutischen Möglichkeiten durchaus berücksichtigen, im Rahmen von Fachinformationen festgelegt wurden.

Die DDG kritisiert ferner die fehlende Konsistenz des IQWiG bei der Beurteilung der Studiendesigns unterschiedlicher Studien, die vom IQWiG oft falsche Beurteilung der klinischen Relevanz von potenziellen Unterschieden in Outcomes oder bei Ausgangsbefunden sowie die fehlende Würdigung der Patientenrelevanz von Vereinfachung der Therapie (z.B. Standarddosis einer Therapie, weniger Notwendigkeit von Stoffwechselselbstkontrollen und Therapieanpassung) oder Sicherheitsaspekten einer Therapie. Es ist zu hoffen, dass der G-BA zu einer anderen Einschätzung bezüglich des Nutzens von DPP-4 Inhibitoren in den verschiedenen Indikationen kommt und dass Patienten weiterhin, wie in vielen anderen Ländern auch, die Möglichkeit haben, von dieser international leitliniengerechten Therapie zu profitieren.

Abschliessend weist die DDG noch einmal daraufhin, dass eine Frist von 4 Wochen für die Anfertigung einer Stellungnahme für eine ehrenamtlich tätige wissenschaftliche Fachgesellschaft unzumutbar ist und der bedeutenden Sachlage auch für die Patientensicherheit unzureichend ist. Zudem würde nach Einschätzung der DDG vieles medizinisch vernünftiger gebahnt und potentielle Misverständnisse im Vorwege geklärt werden können, wenn die wissenschaftlichen Fachgesellschaften in den Prozess des IQWiG fühzeitig, transparent und für die bedeutende Sachlage angemessen und konstruktiv eingebunden werden würden. Diesbezüglich weist die DDG abermals auf die gemeinsame

kritische und fachübergreifende Stellungnahme zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Aktualisierung der IQWiG Methoden bezüglich einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neuer Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1 hin (38).

Literatur

1. https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
2. https://www.iqwig.de/download/A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
3. https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
4. https://www.iqwig.de/download/A13-03_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
5. https://www.iqwig.de/download/A13-17_Vildagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
6. https://www.iqwig.de/download/A13-12_Saxagliptin-Metformin%20%28neues%20Anwendungsgebiet%29_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf
7. https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf
8. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf
9. Gallwitz B, Rosenstock J, Patel S, Von Eynatten M, Henke U, Mehlburger L, Dugi KA, Woerle HJ. Regardless of the Degree of Glycemic Control, Linagliptin (LINA) has Lower Hypoglycemia Risk than All Doses of Glimepiride (GLIM) at All Time Points Over a 2-Year Trial. Diabetes 2013, 62 Suppl 1; 68-LB. http://ada.apprisor.org/epsAbstract.cfm?compid=1&id=2
10. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194-205
11. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM; Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract. 2010;64(5):562-76
12. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes Obes Metab. 2009;11(2):157-66
13. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk

compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. Diabetes Obes Metab. 2010;12(9):780-9
14. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; D1680C00001 Investigators. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2010;64(12):1619-31
15. Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2013;67(4):307-16
16. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012;380(9840):475-83
17. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungsnahme-detailansicht/article/ddg-stellungnahme-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-der-fixdosiskombination-von-saxagliptin-mit.html?cHash=0c1dc5fdceaa659095f52aeaa0c7cc96
18. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_IQWiG_2012_12_06.pdf
19. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, Schützer KM. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. Int J Clin Pract. 2011;65(12):1230-9
20. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2011;13(10):947-54
21. AstraZeneca & Bristol Myers Squibb. Fachinformation Saxagliptin (Onglyza®)
22. MSD. Fachinformation Sitagliptin (Januvia®)
23. Novartis Pharma. Fachinformation Vildagliptin (Galvus®)
24. Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. Diabetes Ther. 2013;4(1):119-45
25. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. Curr Med Res Opin. 2011;27 Suppl 3:57-64
26. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Manucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trias. Diabetes Obes Metab 2013;15(2):112-20
27. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, Haupt A. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Diab Vasc Dis Res. 2013;10(4):302-14

28. Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S.Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Horm Metab Res. 2008;40(6):427-30
29. Merker L, Thiel J, Mühlen H, Bierwirth R. Sitagliptin als Zusatz zu Insulin – 2-Jahresdaten aus Diabetes-Schwerpunktpraxen. Diabetologie 2013;8 Suppl. 1, Poster Jahrestagung der Deutschen Diabetesgesellschaft
30. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2013;15(3):252-7
31. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. 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(4):513-23
32. Mosenzon O, Raz I, Scirica BM, Hirshberg B, Stahre CI, Steg PG, Davidson J, Ohman P, Price DL, Frederich B, Udell JA, Braunwald E, Bhatt DL. Baseline characteristics of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Jul;29(5):417-26. doi: 10.1002/dmrr.2413. Epub 2013 May 21.
33. SAVOR-TIMI 53. Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications. Clincal trials.gov Identifier NCT01107886. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107886
34. TECOS. Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (0431–082AM1) Clincal trials.gov Identifier NCT00790205. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00790205
35. CAROLINA. Linagliptin and Metformin Versus Linagliptin in Newly Diagnosed, Untreated Type 2 Diabetes. Clincal trials.gov Identifier NCT01243424. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01243424
36. EXAMINE. Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Subjects with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. Clincal trials.gov Identifier NCT00968708. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00968708
37. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care. 2012;35(5):972-5
38. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWIG.pdf