

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen
Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Teplizumab (D-1295)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 22. Juni 2026

von 13:00 Uhr bis 14:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Herr Azabdaftari
Herr Karuza
Frau Wolff
Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Dr. Biester

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE):**

Herr Prof. Dr. Seufert

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED):**

Herr PD Dr. Kummer
Herr Dr. Ziegler

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Frau PD Dr. Hammersen
Herr Dr. Klinge

Angemeldete Teilnehmende für die **Universitätsmedizin Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, SP Neurologie, Neurometabolik und Prävention mit Diabetologie und Endokrinologie:**

Frau Dr. Antje Allendorf-Hofstetter
Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kieslich

Angemeldete Teilnehmende für **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Baudisch
Frau Dr. Bocuk

Angemeldeter Teilnehmer für den Verband **Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Frau Dr. Nies: So, wir haben es gleich 13 Uhr. Ich hoffe, ich bin gut zu verstehen? – Ich sehe Nicken, vielen Dank. – Mein Name ist Petra Nies, ich leite die Abteilung Arzneimittel hier im Gemeinsamen Bundesausschuss und vertrete heute Herrn Hecken bei dieser Anhörung zu Teplizumab zur Verzögerung des Fortschreitens des Diabetes mellitus Typ 1 in das Stadium 3 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2.

Grundlage der heutigen Anhörung ist die Nutzenbewertung des IQWiG vom 12. Mai dieses Jahres. Stellung genommen haben in diesem Verfahren Sanofi-Aventis Deutschland als pharmazeutischer Unternehmer, Lilly Deutschland, der vfa, die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Diabetes Gesellschaft zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie sowie Frau Dr. Antje Allendorf und Herr Professor Matthias Kieslich von der Universitätsmedizin Frankfurt.

Mit Blick auf die Aufzeichnung der heutigen Anhörung möchte ich einmal die Teilnehmer aufrufen.

Das sind für Sanofi Herr Azabdaftari, Herr Karuza, Frau Wolff und Frau Zietze. – Sie sind anwesend.

Für die Deutsche Diabetes Gesellschaft sind Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Dr. Biester anwesend, für die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie Herr Professor Dr. Seufert.

Für die DGPAED sind Herr PD Dr. Kummer und Herr Dr. Ziegler zugeschaltet, ebenso wie Frau Dr. Hammersen und Herr Dr. Klinge für die AkdÄ.

Sind Frau Dr. Allendorf aus Frankfurt und Herr Professor Dr. Kieslich auch anwesend? – Sie sind ebenfalls anwesend.

Für Lilly sind Frau Baudisch und Frau Dr. Bocus ebenfalls anwesend. Und für den vfa ist Herr Herden zugeschaltet. – Vielen Dank.

Ich würde dann an den pharmazeutischen Unternehmer übergeben für eine Einleitung zu seinem Produkt.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Ja, ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Nies. – Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, heute zur Nutzenbewertung von Teplizumab in der Indikation Typ-1-Diabetes im Stadium 2 Stellung zu nehmen.

Kurz zum anwesenden Team. Heute mit mir im Raum sind Herr Karuza als Medizinische Leitung für Teplizumab, Herr Azabdaftari, verantwortlich für das Nutzendossier, und Frau Wolff, verantwortlich für die Biostatistik. Mein Name ist Henny Zietze, ich leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin hier bei Sanofi.

Wir sprechen heute über Typ-1-Diabetes, eine Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem die insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas progressiv zerstört. Ab dem Zeitpunkt der klinischen Manifestation, dem Stadium 3, sind Betroffene lebenslang auf exogene Insulinzufuhr angewiesen, mit allen damit verbundenen Risiken und Belastungen. Bislang standen ausschließlich Insulintherapien zur Verfügung, die erst nach dieser Manifestation eingesetzt werden können und die die Betazellzerstörung weder aufhalten noch verlangsamen.

Teplizumab ist die erste und bislang einzige immunmodulierende Therapie, die gezielt in die Autoimmunpathogenese eingreift, und zwar bereits im präsymptomatischen Stadium 2, bevor

die klinische Manifestation eintritt. Als First-in-Class-Therapie adressiert Teplizumab damit einen vollständig ungedeckten medizinischen Bedarf.

Die Grundlage der Nutzenbewertung bildet die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie TN-10. Diese konnte zeigen, dass Teplizumab das Auftreten des klinisch manifesten Stadium 3 im Median um mehr als zwei Jahre – konkret um rund 25 Monate – verzögert. Auch nach mehreren Jahren Nachbeobachtung war der relative Anteil an Patienten ohne klinisch manifesten Typ-1-Diabetes im Teplizumab-Arm deutlich höher, was durch die parallel verlaufenden Kaplan-Meier-Kurven bestätigt wird.

Zur Erhebung von Lebensqualitätsdaten in dieser Phase der Erkrankung möchten wir Folgendes anmerken. Die Studie TN-10 behandelt asymptomatische Menschen im präklinischen Stadium 2 des Typ-1-Diabetes. Diese Patienten haben keine diabetesbedingten Beschwerden, keine Insulinpflichtigkeit und keine messbaren Einschränkungen im Alltag. Eine Erhebung von Lebensqualität kann in dieser Population naturgemäß keinen Unterschied zeigen, weil es in diesem Stadium schlicht keine Symptome gibt, die sich verbessern könnten. Der Nutzen von Teplizumab liegt nicht in der Linderung bestehender Beschwerden, sondern in der Verzögerung des Zeitpunktes, ab dem diese Beschwerden überhaupt erst entstehen. Das ist die Logik des Präventionssettings. Der Nutzen der Verzögerung ist unmittelbar patientenrelevant.

Der Eintritt in das Stadium 3 markiert einen irreversiblen Wendepunkt: den Beginn lebenslanger Insulinpflichtigkeit, dauerhaften Glukose-Monitorings und eines erhöhten Risikos für schwere Hypoglykämien und diabetische Ketoazidosen. Aktuelle Registerdaten zeigen, dass selbst unter modernsten Hybrid-Closed-Loop-Systemen relevante akute Komplikationen weiterhin auftreten. Mehr als zwei Jahre ohne diese Krankheitsanforderungen bedeutet für Kinder, dass sie wichtige Entwicklungs- und Schulphasen ohne die Last des Diabetes-Managements erleben. Erwachsene erleben Berufsbeginn, Berufstätigkeit, Familiengründung und soziale Teilhabe ohne die tägliche Belastung einer chronischen Erkrankung.

Hinzu kommt ein konsistenter numerischer Vorteil beim C-Peptid, der auf einen besseren Erhalt der endogenen Insulinproduktion hinweist. Das ist relevant, weil Langzeitdaten aus der DCCT-EDIC-Kohorte belegen, dass höhere C-Peptid-Spiegel als Marker der residualen Betazellfunktion mit signifikant weniger schweren Hypoglykämien, besserer glykämischer Kontrolle und reduziertem Risiko für Retinopathie und diabetische Ketoazidosen assoziiert sind. Die Evidenz zum metabolischen Gedächtnis zeigt, dass bereits zeitlich begrenzte Unterschiede im Krankheitsverlauf langfristige klinische Auswirkungen über Jahrzehnte haben können.

Im Hinblick auf die Sicherheit ist insbesondere die unter Teplizumab beobachtete Lymphopenie zu nennen. Dabei handelt es sich um einen erwartbaren pharmakodynamischen Effekt der Anti-CD3-vermittelten T-Zellmodulation. Bei praktisch allen der betroffenen Patienten war eine vollständige Rückbildung dokumentiert. Die mediane Dauer betrug weniger als zehn Tage. Kein Fall führte zu einem Behandlungsabbruch. Außerdem zeigte sich trotz transientser Lymphopenien kein Anstieg klinisch relevanter Infektionen.

Die ergänzend vorgelegten Ereigniszeitanalysen bestätigen, dass die Lymphopenien nur im Rahmen der Gabe von Teplizumab auftraten und dass sich für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ kein statistisch signifikanter Unterschied ergibt. Die transienten Effekte der 14-tägigen Einmaltherapie stellen daher den langfristigen Nutzen nicht infrage.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten ohne familiäre Vorbelastung spricht die verfügbare Evidenz konsistent für eine weitgehende Unabhängigkeit der Krankheitsprogression von der familiären Vorbelastung nach Etablierung multipler Autoantikörper. So zeigen zum Beispiel aktuelle Daten der Fr1da-Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied im 5-Jahres-Progressionsrisiko zwischen Kindern mit und ohne

familiäre Vorbelastung. Die ISPAD-Leitlinie 2024 hält ausdrücklich fest, dass die Progressionsraten in diesem Stadium ähnlich sind. Diese Fakten haben sowohl die EMA als auch die FDA veranlasst, die Zulassung ohne Einschränkung auf familiäre Vorbelastung zu erteilen.

Ich fasse zusammen. Teplizumab ist die erste krankheitsmodifizierende Therapie des Typ-1-Diabetes. Sie verzögert die klinische Manifestation im Median um mehr als zwei Jahre mit einer Hazard Ratio von 0,41, erhält die Betazellfunktion mit nachgewiesener prognostischer Relevanz und weist ein gut charakterisiertes, überwiegend transientes und reversibles Sicherheitsprofil auf. Dem langfristigen Nutzen stehen überwiegend kurzfristige, vorübergehende unerwünschte Ereignisse ohne Hinweise auf langfristige klinische Konsequenzen gegenüber. In der Gesamtschau ergibt sich damit aus Sicht von Sanofi ein Zusatznutzen für Teplizumab für alle Patienten ab acht Jahren mit Typ-1-Diabetes im Stadium 2 unabhängig von familiärer Vorbelastung.

Vielen Dank. Wir stehen jetzt gerne für Ihre Fragen zur Verfügung.

Frau Dr. Nies: Ja, vielen Dank, Frau Zietze, für diese Einführung. – Ich würde gerne mit zwei Fragen an die Kliniker starten. Zum einen: Welchen therapeutischen Stellenwert hat Teplizumab im Hinblick auf eine langfristige Verzögerung der klinischen Manifestation des Typ-1-Diabetes aus Ihrer Sicht? Und zum anderen wüsste ich gern: Wie schätzen Sie das Nebenwirkungspotenzial von Teplizumab ein? – Wer möchte starten?

Herr Dr. Biester (DDG): Ja. Ich habe gerade versucht, ein X in den Chat zu schreiben, aber es war irgendwie nicht möglich.

Frau Dr. Nies: Sie dürfen trotzdem.

Herr Dr. Biester (DDG): Danke schön. – Also, zum Langfristigen muss man erst mal sagen, dass der langfristige Effekt bisher noch nicht untersucht ist. Das geht noch nicht, weil die Therapie sehr kurz ist. Aus der Sicht der Kliniker – ich bin Kinderarzt – ist der sofortige Effekt tatsächlich wichtig, weil die verzögerte Manifestation für das Kind in dem Moment bedeutet, dass es nicht sofort Insulin spritzen muss, sondern erst zu einem späteren Zeitpunkt.

Das bedeutet für ein Grundschulkind zum Beispiel: Es braucht keine Schulbegleitung, die bezahlt werden muss. Es müssen keine Hilfskräfte geschult werden. Um die Zahlen aus einer Publikation, die wir gemacht haben, zu zeigen, müsste man jetzt auf einen anderen Bildschirm gucken. 15 Prozent aller Mütter von Kindern mit Diabetes im Vorschul- und Kindesalter geben ihren Beruf auf oder reduzieren ihre Stundenzahl, weil die Kinder Diabetes bekommen. Bei fast der Hälfte der Mütter gibt es Einkommensverluste. Das sind alles Dinge, die nun entweder erst später passieren können, weil das Kind dann keine Hilfe mehr braucht, oder die eben gar nicht mehr passieren müssen, weil das Kind älter geworden ist und unter Umständen gar keine Hilfe mehr braucht.

Das heißt, hier haben wir Effekte, die sich überhaupt nicht auf die Diabetes-Therapie direkt beziehen, sondern im Prinzip auf soziale Aspekte, die weit darüber hinaus gehen, die nämlich einfach Last von der Familie nehmen.

Zum Nebenwirkungsprofil. In unserer Klinik haben wir schon mehr als zehn Kinder mit Teplizumab behandelt, und transiente Nebenwirkungen sehen wir. Also, man muss sagen: Während der Infusion, an den ersten fünf Tagen, haben fast alle Kinder erst mal Nebenwirkungen im Sinne einer Flush-Symptomatik, dem Gefühl eines Temperaturanstiegs möglicherweise, sowie Myalgien, also Muskelschmerzen. Das haben wir tatsächlich bei fast allen beobachtet. Es war jedes Mal gut beherrschbar mit Medikamenten wie Ibuprofen und Paracetamol. Und ab der Maximaldosis, die dann über die nächsten zehn Tage gegeben wurde, gab es dann tatsächlich keine weiteren Beschwerden; das muss man sagen. Das beschriebene Abfallen der weißen Blutkörperchen, der Lymphozyten, haben wir beobachtet; auch das ist ja ein erwartbarer Therapieeffekt. Insgesamt muss man sagen: Aus unserer Sicht,

verglichen mit anderen Substanzen, die wir auch schon gesehen haben, ist das gut verträglich.
– Vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Ich habe gesehen, dass Herr Professor Seufert sich per Handzeichen gemeldet hat. Dann habe ich Herrn Professor Gallwitz und Herrn Dr. Ziegler sowie Frau Allendorf.

Herr Prof. Dr. Seufert (DGE): Ich kann vielleicht für die Erwachsenenmedizin – ich bin Erwachsenen-Endokrinologe und -Diabetologe – hinzufügen, dass sich natürlich auch im Erwachsenenalter – im jungen und auch im fortgeschrittenen Erwachsenenalter – vulnerable Lebensphasen identifizieren lassen, die es tatsächlich wert sind, die Manifestation eines manifesten Typ-1-Diabetes erwartbar hinauszuzögern. Das haben wir auch in unserer gemeinsamen Stellungnahme, die Ihnen ja vorliegt, so dargestellt. Somit würde ich dem, was Herr Biester vorgetragen hat, auch in Bezug auf die Erwachsenenmedizin beipflichten.

Ich würde davon ausgehen, dass das Nebenwirkungsprofil im Erwachsenenalter ähnlich aussieht und wir das ähnlich gut beherrschen können, weil wir, auf Deutsch gesagt, viel gefährlichere Medikamente oder viel nebenwirkungsreichere Medikamente in anderen Indikationen auch oft anwenden. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Dann Herr Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ganz herzlichen Dank. – In Ergänzung zu Herrn Seufert und Herrn Biester möchte ich hier noch mal betonen, dass Menschen mit Typ-1-Diabetes nach wie vor die gleichen Lebensalter erreichen ... (akustisch unverständlich) Versorgung wie Menschen ohne Diabetes. Darum ist das Ziel, Diabetes Typ 1 zu verhindern, durchaus ein ernstzunehmendes und wichtiges Ziel, unter Berücksichtigung der Tatsache, dass wir 340.000 Menschen mit Typ-1-Diabetes in Deutschland haben und hier eine Zunahme von etwa 2 Prozent pro Jahr sehen. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Danke. – Herr Dr. Ziegler.

Herr Dr. Ziegler (DGPAED): Ich würde die Ausführungen von Dr. Biester noch einmal ergänzen wollen. Ich bin auch von der DGPAED und bin pädiatrischer Diabetologe und möchte nur sagen: Trotz der deutlichen Verbesserung unserer Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren konnten wir die Situation der Berufstätigkeit der Eltern, hier besonders der Mütter, eben nicht verbessern. Wie in einer neuen Studie gezeigt wurde, die gerade erst veröffentlicht wird, ist es durch die Einführung der sogenannten AID-Systeme – von denen man sich nicht nur eine stoffwechselbezogene Verbesserung, sondern vielleicht auch eine Entlastung erhofft hatte – leider nicht zu dieser Entlastung gekommen. Das ist eben leider nicht der Fall. Es zeigte sich, dass auch weiterhin noch sehr viele Kinder, besonders Kindern im Grundschulalter, auf eine Unterstützung durch Schulbegleitung oder Pflegedienst angewiesen sind. Die Zahlen zeigen, dass dies weit über 70 Prozent betrifft; das ist eben doch eine sehr große Anzahl.

Dies hat durchaus auch einen ökonomischen Effekt, wenn man bedenkt, dass die Entgelte für Schulbegleitung im Jahr ungefähr – ein bisschen abhängig vom Bundesland – zwischen 35.000 und 50.000 Euro betragen. Davon abgesehen, ist es auch für die psychosoziale Entwicklung der jüngeren Kinder natürlich nicht so favorable, wenn in der Schule quasi immer jemand neben ihnen sitzt. Das geht manchmal bis hin zum Mobbing – das wird uns hier in der Ambulanz berichtet –, nach dem Motto: Warum hast du immer deinen Aufpasser dabei?

Das sind vielleicht keine ganz harten Daten, aber ich denke, für die Beurteilung sind sie sehr wichtig. Wenn man diese Zeit um zwei Jahre hinauszögern kann – von acht Jahren, wie es derzeit zugelassen ist, in Richtung zehn oder elf Jahre –, dann ist das genau der Schritt, an dem es in die weiterführende Schule geht. Dort ist die Notwendigkeit einer Betreuung durch andere Personen dann deutlich geringer. Da geht es runter auf ungefähr 3 Prozent.

Das sind, denke ich, Dinge, die man mitbeachten sollte. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Bevor ich das Wort an Frau Bickel, Frau Wenzel-Seifert und Frau Teupen gebe, will ich noch einmal die Liste der Kliniker weiter durchgehen. Frau Dr. Allendorf.

Frau Dr. Allendorf-Hofstetter: Guten Tag! Ich komme aus der Uniklinik Frankfurt. Bevor Teplizumab in die Regelversorgung übergegangen ist, hatten wir keinen Kontakt zu dem Medikament. Wir wenden es jetzt seit Januar an elf Patienten an. Wir sind in der Regel von betroffenen Familien proaktiv aufgesucht worden, die gesehen haben, dass wir das Medikament anwenden. Das heißt, diese Familien wissen ganz genau, was für die nächsten zwei Jahre vermieden wird. Zwei Drittel dieser Patienten sind betroffene Familien, die diese Chance sehr gerne genutzt haben.

Wir haben bei der Anwendung kaum Nebenwirkungen gehabt. Wenn Nebenwirkungen auftraten, dann sehr moderat und unter dem klinischen Setting super beherrschbar.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Dann hätte ich als Nächsten Herrn Dr. Klinge und dann Herrn Dr. Kummer.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Ich glaube, es ist unstrittig, dass es positiv ist, egal in welcher Lebensphase, wenn die Manifestation des Typ-1-Diabetes nach hinten verschoben werden kann. Aber wir müssen ja schauen, auf welcher Basis diese Bewertung erhoben wurde, und die beruht auf der eigenen Studie, der TN-10.

Aus der Sicht der AkdÄ müssen wir feststellen, dass wir gerade die Daten zu den Langzeiteffekten, sowohl für die Behandelten als auch für die nicht Behandelten, einfach nicht kennen. Das ist nicht untersucht. Die Untersuchung endet immer zu dem Zeitpunkt, an dem die Progression in das Stadium 3 erfolgt. Deswegen wissen wir auch zu Fragen der Lebensqualität weder etwas über positive noch über negative Effekte. Wir wissen nicht, was danach passiert. Das ist in diesem Fall einfach nicht oder noch nicht untersucht.

Und worauf wir gerne hinweisen würden: Wir müssen abwägen. Wir sind in einem Präventions-Setting, und deswegen spielen Nebenwirkungen und auch Langzeitnebenwirkungen, über die wir auch noch zu wenig wissen, eine entscheidende Rolle. Denn wir behandeln ja zu diesem Zeitpunkt noch gesunde Menschen, von denen wir wissen, dass sie ein erhöhtes Risiko haben, dass ein Typ-1-Diabetes entsteht. Aber sie sind dennoch zu diesem Zeitpunkt nicht erkrankt. Das ist etwas anderes, als wenn wir eine Erkrankung behandeln.

Und es macht einen Unterschied – auch darauf möchten wir gern hinweisen –: In dieser Studie sind Kinder untersucht worden, bei denen es einen Angehörigen mit einem Typ-1-Diabetes gab. Wir finden, dass diese Ergebnisse nicht leicht auf die Anwendung in der Gesamtpopulation zu übertragen sind. – Vielen Dank an dieser Stelle.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Dann Herr Dr. Kummer, und dann würde ich an Frau Bickel weitergeben.

Herr PD Dr. Kummer (DGPAED): Ja, vielen Dank. – In einem Punkt würde ich den Vorredner etwas relativieren wollen. Wir behandeln ja schon Kinder mit einem manifesten Autoimmunphänomen, dessen weiteren Ausgang wir kennen, auch wenn wir uns über die Zeitachse nicht im Klaren sind. Insofern ist das mittlerweile eine vergebliche Diagnose. Man kann zwar darüber streiten, ob sie an diesem Punkt mit Teplizumab behandlungswürdig ist oder nicht, aber es ist ein manifestes Autoimmunphänomen, dessen Outcome wir kennen.

Ich würde gerne auf einen anderen Aspekt zu sprechen kommen und die Argumente der Vorredner – was bringt uns diese Verzögerung um zwei Jahre? – mit der Bewertungslogik zusammenlegen, wie sie das IQWiG angestellt hat. Das IQWiG bestätigt auf Seite I.33, dass die Manifestation des Stadium-3-Diabetes ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Soweit besteht Einigkeit. Auch bestätigt das IQWiG, dass es einen statistisch signifikanten Effekt mit niedrigem Verzerrungspotenzial gibt; das ist auf den Seiten I.38 und I.40 ganz gut dargestellt.

Und es benennt auf Seite I.33 relativ klar auch die Vorteile der Verzögerung, die gerade noch einmal illustriert worden sind. Es endet aber mit der Schlussfolgerung, dass sich mangels direkter Messung von Lebensqualitätseffekten und Langzeiteffekten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt.

Bei dieser Logik der direkten Messung der Lebensqualitätseffekte stellt sich, bezogen auf die Vorrede von Sanofi, eine Frage. Wir haben einen Patienten mit einem zu diesem Zeitpunkt zwar klinisch nachweisbaren Autoimmunphänomen, aber keiner klinisch nachweisbaren Symptomatik im Alltag. Das heißt, die Direktionalität des Effekts kann ja nur sein, von asymptomatisch zu symptomatisch zu wechseln. Es stellt sich gar nicht die Frage, ob es bezogen auf die Symptomatik als Endpunkt einen Benefit oder einen Adverse-Effect gibt. Die Direktionalität ist relativ eindeutig und klar. Und eine Studie zu fordern, in der man Teilnehmer bittet, noch einmal zu dokumentieren, dass alle Maßnahmen rund um die Therapie eines klinisch manifesten Diabetes eine Belastung darstellen, finde ich aus der Perspektive eines Patientenvertreters einen schwierigen Endpunkt. Dass ein Patient mit Typ-1-Diabetes erst nachweisen muss, dass die Therapie seiner Erkrankung eine Belastung für ihn darstellt, finde ich, aus der Studiendesignperspektive betrachtet, schwer zu fordern.

Vor diesem Hintergrund komme ich zur Schlussfolgerung, dass der Lebensqualitätseffekt natürlich da und klinisch relevant ist, wenn es um eine Verzögerung des therapiewürdigen Typ-1-Diabetes geht. Damit habe ich sowohl einen signifikanten Effekt mit niedrigem Verzerrungspotenzial als auch einen klinisch relevanten Effekt in dieser einen Studie dargestellt, sodass laut dieser Logik eigentlich eine Bewertung herauskommen müsste, die einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt und nicht keinen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Frau Bickel, Sie sind dran.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Britta Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Ich habe noch einmal eine Frage an die Kliniker zum Stadium 2. Bevor man Teplizumab hatte, hat man ja diese Fr1da-Studie durchgeführt, an der inzwischen wohl auch immer mehr Bundesländer mitwirken, die zumindest Kinder detektieren. Gibt es die Möglichkeit, das Stadium 2 durch eine Ernährungsumstellung länger aufzuhalten? Bekommt man also durch die Ernährung etwas hin, oder wie muss ich mir das vorstellen?

Frau Dr. Nies: Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Gleich direkt dazu: Es gibt leider überhaupt keine Ernährungsinterventionsmöglichkeiten in diesem Stadium, weil das ja ein Autoimmunprozess ist, der durch eine Ernährungsintervention überhaupt nicht moduliert oder aufgehalten werden kann.

Herr Dr. Biester (DDG): Wenn ich das noch ganz kurz ergänzen darf: Natürlich gibt es die Möglichkeit, ein Kind kohlenhydratarm zu ernähren, um die Blutzuckerwerte so zu beeinflussen, dass sie vielleicht nicht so erhöht sind. Das bedeutet aber nicht, dass der Krankheitsverlauf verzögert wird, sondern man sieht ihn nur nicht, weil dem Kind wertvolle Nahrungsbestandteile, nämlich die Kohlenhydrate, vorenthalten werden – mit dem Effekt, dass das Kind möglicherweise eine Wachstumsstörung bekommt und nicht mehr wächst. Das ist in diesem Zusammenhang extrem kontraproduktiv. Deswegen raten wir ganz klar von jeglicher Ernährungsintervention ab – außer der, das Kind so zu ernähren wie alle Kinder zu ernähren sind im Rahmen der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft der Ernährung. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Frage beantwortet, Frau Bickel?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. – Ich habe noch eine weitere Frage. Oder soll ich mich hintenanstellen?

Frau Dr. Nies: Nein, fragen Sie gerne.

Frau Bickel: Das IQWiG hat zwei Patientenpopulationen unterschieden: einmal aufgrund der Vorbelastung durch Verwandte und einmal – sagen wir es mal so – den Rest. Jetzt die Frage: Ist es überhaupt realistisch, in Deutschland alle Patienten zu detektieren, dass man also so etwas durchführen würde? Als ich die Nutzenbewertung gelesen habe, habe ich mich wirklich gefragt, ob es ein realistisches Szenario ist, diese zwei Patientengruppen zu unterscheiden, so wie es das IQWiG gemacht hat. Ich glaube, Herr Klinge hatte eben angesprochen, dass das nicht so einfach zu übertragen ist. Aber auf der anderen Seite frage ich mich, wie man die Patienten überhaupt findet. Man macht das doch nicht durchweg in ganz Deutschland. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Herr Professor Gallwitz hat die Hand gehoben. Und Herr Biester noch mal.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ihre Frage können wir sicher nicht abschließend beurteilen. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat gerade ein Positionspapier zu den Möglichkeiten und dem Nutzen bzw. der Machbarkeit eines bundesweiten, populationsbasierten Screenings geschrieben. Darauf würde ich gerne verweisen. Es ist auch auf der Website der Deutschen Diabetes Gesellschaft abrufbar, und wir haben es auch mit den Unterlagen zu unserer Stellungnahme eingereicht.

Kurz zusammengefasst: Die Tests, die derzeit für das Screening eingesetzt werden, sind im Rahmen von Studien wie der Fr1da-Studie, die Sie auch erwähnt haben, sehr gut standardisiert. Aber dieses Testsystem ist keineswegs so hoch skaliert und so ausgerollt, dass man damit noch viel größere Bevölkerungspopulationen sicher detektieren würde. Man müsste erst einmal die Grundvoraussetzungen dafür schaffen, ein solches Screening umzusetzen. Und die Frage, ob sich das aus gesundheitsökonomischer Sicht – in Gänsefüßchen – „rechnet“ oder nicht sowie ethische Fragen sind durchaus zu diskutieren. Diesbezüglich verweise ich auf das Positionspapier. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Ich habe gesehen, es haben sich noch Herr Dr. Biester, Herr Dr. Ziegler und Frau Dr. Hammersen zu dieser Frage gemeldet. Wenn Sie anfangen wollen, Herr Biester?

Herr Dr. Biester (DDG): Vielleicht zu der Unterscheidung: Diese Unterscheidung zwischen Menschen mit familiärer Vorbelastung und Menschen ohne familiäre Vorbelastung ist irgendwie artifiziell, muss man sagen. Es hat für das individuelle Kind keine Auswirkung, ob die Eltern schon Diabetes haben oder nicht. Es gibt einen einzigen Unterschied – Frau Allendorf hat das beschrieben –, nämlich den, dass die Eltern, die genau wissen, was ein Diabetes ist und was er im Alltag bedeutet, uns gerade deswegen kontaktieren, möglicherweise an Früherkennungsprogrammen und an klinischen Interventionsstudien teilnehmen und zum Beispiel in Frankfurt in die Klinik gehen und sagen: „In meiner Familie gibt es Diabetes, wir wissen, was das bedeutet. Genau deswegen nehmen wir Teplizumab und seine Nebenwirkungen in Kauf: um 2,5 oder 2,7 Jahre weniger Diabetes zu haben.“

Dass bisher mehr an Familien mit familiärer Vorbelastung untersucht wurde, liegt also daran, dass diese Familien eine extrem hohe Motivation haben, den Diabetes hinauszuzögern. Daher nehmen sie mit einer sehr hohen Rate an Früherkennungs- und Interventionsstudien teil, um das, was sie schon kennen und was sie im Alltag belastet, hinauszuzögern – um den Preis einer Intervention, die mit wenigen Tagen Nebenwirkungen einhergeht.

Dass das jetzt noch kein Medikament im Large-Scale-Modus für ganz Deutschland ist, sehe ich auch so. Herr Gallwitz hat es kurz beschrieben: Dieses Fr1da-Screening ist zwar sicherlich technisch gut, aber es ist eben noch nichts Flächendeckendes in Deutschland. Es kann zwar inzwischen in 13 Bundesländern angeboten werden, hängt aber in hohem Ausmaß davon ab, wie niedergelassene Kolleginnen und Kollegen in den Kinderarztpraxen diese Früherkennung

durchführen. Und da spielen viele andere Aspekte hinein, was die Machbarkeit im einzelnen Setting angeht.

Aber auch dort ist es eben so – das hat man zum Beispiel bei uns in der Klinik gesehen –, dass die Rate an Familien mit familiärer Vorbelastung deutlich höher ist, als man es von der Gesamtprävalenz des Typ-1-Diabetes erwarten könnte. Die Menschen, die Diabetes haben, suchen nach Früherkennung und Frühintervention, weil sie wissen, was auf sie zukommt und was es bedeutet.

Und noch einmal ein Widerspruch zu Herrn Klinge, der sagte, wir würden gesunde Patienten behandeln: Nein, die Klassifikation des Diabetes ist ganz eindeutig. Es gibt ein Stadium 2, und das ist ein Typ-1-Diabetes, so wie Herr Kummer gesagt hat. Wir wissen nur noch nicht, wann er klinisch manifest wird. Das ist eine reine Frage der Zeit. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies: So, ich habe jetzt noch auf der Liste Herrn Dr. Ziegler, Frau Dr. Hammersen, Herrn Dr. Klinge, Herrn Dr. Kummer und Herrn Doktor Kieslich. Gibt es noch Ergänzungen zu den bisherigen Ausführungen, damit wir auch ein bisschen weiterkommen? – Herr Ziegler.

Herr Dr. Ziegler (DGPAED): Es gibt keine richtig deutliche Ergänzung, sondern vielleicht nur noch mal Zahlen. Man muss ja schon sagen, dass ein solches Screening gut durchzuführen ist im Rahmen dieser Studien. In Bayern hat sich das gerade gezeigt: Dort sind immerhin 240.000 Kinder untersucht worden. Das ist ja keine kleine Studie. Und wenn man dann weiß, dass eben nur 0,3 Prozent von diesen gescreenten Kindern in einem Stadium 1 sind, also Risikomarker bzw. Antikörper nachgewiesen werden, und davon wiederum nur ein Teil erst in das Stadium 2 kommt, muss man sich über die Zahlen im Klaren sein: Es sind derzeit noch gar nicht so viele, die im Endeffekt mit der Frage konfrontiert werden, ob eventuell eine Behandlung mit Teplizumab infrage kommt oder nicht.

Und beim Unterschied zwischen Kindern von Verwandten mit Typ 1 und Kindern aus dem Screening der „Normalbevölkerung“ – in Anführungszeichen – muss man noch einmal ganz klar unterscheiden: Wenn ein Risiko, wenn dieses Stadium 1 da ist, unterscheidet sich der weitere Verlauf nicht. Insofern ist diese Unterscheidung zum großen Teil artifiziell und gerade von den Patienten bzw. den Familien nicht richtig nachzuvollziehen. – Danke schön.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Frau Dr. Hammersen.

Frau PD Dr. Hammersen (AkdÄ): Ich hoffe, mein Mikrofon funktioniert? – Sehr gut. Ich bin von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und vom Universitätsklinikum in Erlangen. Weil Erlangen in Bayern - im Fr1da-Country - liegt, wollte ich kurz berichten, dass man dort sehr wohl sehr viele Patientenjahre in der Fr1da-Beobachtung generiert.

Zur Durchführbarkeit: Das Fr1da-Screening wird über die U-Untersuchungen bei den Kinderärzten angeboten, was hier flächendeckend, sofern die Kinderärzte mitmachen, sehr gut funktioniert hat. Allerdings hat man damit auch sehr viele Familien verunsichert, die eventuell erst nach Jahren einen Progress in das Stadium 2 und dann 3 zeigen. Und diese Familien müssen in dieser Zeit bis zum Progress und bis zu einer eventuellen Behandlung bzw. bis zum manifesten Typ-1-Diabetes in irgendeiner Form begleitet, betreut und behandelt werden. Das sollte man bei dieser Überlegung sicherlich mitbedenken.

Und dann habe ich als Kinderärztin und Kinderdiabetologin noch die Anmerkung: Es ging vorhin ja viel um die Schulbegleitungen. Teplizumab ist ab acht Jahren zugelassen, und diejenigen, die es bekommen können, sind ja noch im Stadium 2. Bis sie das manifeste Stadium erreichen, sind sie vielleicht auch schon älter als acht. Ich denke, mit der weiterführenden Schule haben unsere meisten Patienten keine Schulbegleitung mehr. Je jünger das Kind ist, desto entscheidender sind natürlich zwei Jahre.

Das waren noch zwei Anmerkungen von mir aus der Klinik und aus dem Fr1da-Country Bayern.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Herr Dr. Klinge, haben Sie noch Ergänzungen?

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Ich wollte nur noch einmal die Auffassung von Herrn Gallwitz unterstützen. Ich glaube, man kann die Frage der Anwendung von Teplizumab fast nicht von der Idee eines großen Screening-Programms trennen; denn normalerweise, ohne ein Screening, sehen wir die Patienten im Stadium 1 oder 2 gar nicht.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Herr Dr. Kummer?

Herr PD Dr. Kummer (DGPAED): Gegenposition: Und trotzdem müssen wir für die Frage, die wir heute zu bearbeiten haben, vielleicht auch von der Frage des Screenings trennen. Im Grunde genommen ist es eine andere Frage, welche Einflugschneisen die Patienten am Ende nehmen und ob sie vielleicht schon mit sechs oder sieben Jahren gescreent werden und sich am Ende mit gerade erreichtem achtem Geburtstag für die Behandlung gemäß Zulassung qualifizieren. Wie wir die Einflugschneise gestalten, diese Frage stellt sich jetzt nicht so unmittelbar. Die Frage ist vielmehr: Was sind in dem Moment, in dem ich ein Stadium 2 habe und diese Intervention anbiete, die erwartbaren Effekte? Ich glaube, das muss man ein bisschen voneinander trennen. Es gibt ja keine Datenlage, die darauf hindeutet, dass sich die At-Risk-Population von der Nicht-At-Risk-Population in dieser spezifischen Frage ab diesem spezifischen Zeitpunkt noch klinisch relevant unterscheiden würde.

Und was natürlich bleibt: In meiner Vorrede vor ein paar Minuten ging es ja um die qualitative Bewertung: Haben wir Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen? Die quantitative Bewertung soll zeigen: Wie groß ist denn der Zusatznutzen? Der mag individuell sein, mal kleiner und manchmal immens. Das ist aber die zweite Frage hinter der qualitativen Bewertung. Es gibt eine Direktionalität des Effekts auf den Betroffenen, wenn ich die manifeste, behandlungswürdige Stadium-3-Erkrankung um zwei Jahre verzögere.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Herr Professor Kieslich, haben Sie noch Ergänzungen dazu?

Herr Professor Kieslich: Ja, direkt zu diesem Punkt. Die Diskussion läuft ja so: Man gibt Teplizumab und verzögert damit die Manifestation des Stadiums 3. Aber ich glaube, das ist zu kurz gegriffen; da passiert mehr. Die Patienten bekommen Teplizumab. Dazu erfolgen eine ausführliche Aufklärung und eine Entscheidungsfindung. Aber auch in der Folge werden diese Familien dann eng betreut und begleitet. Da tauchen viele Fragen und Sorgen auf, die in diesem Übergang bearbeitet und begleitet werden.

Dies führt auch dazu, dass letztlich eine Vorbereitung auf die Erstmanifestation des Stadiums 3 erfolgt und man die Risikosituation bzw. die Risikofaktoren oder erste Zeichen eines Stadium 3 erkennt. Somit wird man nicht etwa auf der Work-and-Travel-Tour in Papua-Neuguinea von einer Erstmanifestation erwischt, sondern man weiß bei den ersten Symptomen: Jetzt könnte es losgehen, jetzt kann ich nachsehen. Es findet also eine Krankheitsvorbereitung und möglicherweise auch eine Verminderung sehr schwerer Ketoazidosen im Rahmen der Erstmanifestation statt. Das ist eine Betrachtungsweise, die ich in der IQWiG-Beurteilung so nicht gefunden habe.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Dann zuletzt noch einmal Frau Allendorf.

Frau Dr. Allendorf-Hofstetter: Ich weiß nicht, ob ich es falsch wahrgenommen habe, aber ich möchte noch einmal erwähnen, dass das Stadium 2 zwar nicht mit eindeutigen klinischen Symptomen einhergeht, aber mit laborchemischen Auffälligkeiten. Die Patienten befinden sich in der Dysglykämie. Wir haben dafür ganz klare Goldstandards, mit denen wir die Patienten ermitteln, und sie haben möglicherweise unspezifische Symptome: Wenn die Blutzuckerwerte über einen längeren Zeitraum oberhalb der Time in Range liegen, haben sie durchaus Borderline-Symptome, nicht die klassischen Symptome, einen beginnenden Übergang in die Manifestation des Insulinmangels. Aber ich möchte noch einmal erwähnen, dass das in diesem Stadium 2 keine gesunden Patienten sind, sondern dass sie laborchemisch schon auffällig sind, aber eben klinisch noch keine Zuordnung haben.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Frau Bickel, ist Ihre Frage umfassend beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Dann gebe ich an Frau Wenzel-Seifert weiter.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag, Wenzel-Seifert von der DKG. Ich wollte gerne an das anknüpfen, was Herr Professor Kieslich gerade ausgeführt hat. Den einen Teil meiner Frage – ob es nicht bedeutet, dass die Patienten letztlich besser auf das sich dann ganz sicher irgendwann einstellende Stadium 3 vorbereitet sind – haben Sie schon beantwortet. Und so habe ich es auch aus meinem Studium noch in Erinnerung: Die häufig sehr dramatischen Erstmanifestationen, die man vielleicht gar nicht sofort als solche erkennt, werden dann vermieden.

Daran anknüpfend hätte ich aber gerne gewusst: Es geht ja nicht nur darum, zu vermeiden, dass die betroffenen Kinder, die das vielleicht nicht selbst können und dafür Aufsichtspersonen in der Schule brauchen, kein Insulin spritzen müssen. Sie sind ja auch wirklich krank. Das ist ja nicht nur eine Unbequemlichkeit, sondern es handelt sich um Patienten, die im Rahmen ihrer Erkrankung immer wieder Komplikationen haben: Hypoglykämien, Hyperglykämien oder eben auch Ketoazidosen. Und ich glaube, in einer der Stellungnahmen – ich kann es jetzt nicht zuordnen – ist auch geäußert worden, dass das auch Einfluss auf die kognitive Entwicklung des Kindes haben kann – auch wenn es sich nicht um direkte Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem handelt –, bedingt durch Ausfallzeiten aufgrund von Krankheit, mit den entsprechenden Mittel- und Langzeitfolgen, wenn eine Schullaufbahn schon relativ früh nicht so erfolgreich verläuft.

Vielleicht können Sie das noch einmal kommentieren: Wie läuft das überhaupt in den ersten Jahren bei der Manifestation eines Typ-1-Diabetes bei Kindern? Welche Folgen hat dieser Krankheitswert, der ja auch dahintersteckt, auf die zerebrale Entwicklung? Dieser wird ja nun verschoben, und man ist als Familie und Patient vielleicht auch besser darauf vorbereitet.

Frau Dr. Nies: Herr Professor Kieslich, Sie waren direkt angesprochen.

Herr Professor Kieslich: Sehr gerne. – Wir fürchten natürlich immer die Manifestation als schwere Ketoazidose oder, noch schlimmer, als Ketoazidose, die nicht erkannt oder verkannt wird, wo es dann wirklich auch zu neurologischen Schädigungen kommt, also zu Schädigungen des ZNS, die dann nicht nur Entwicklungsstörungen, sondern auch kognitive Defizite oder gar motorische Störungen beinhalten.

Wir haben als Pädiater natürlich gelernt, dass die Ketoazidose sehr häufig bei der Erstmanifestation eines Diabetes vorliegt. Wir haben aber auch gelernt, dass eine Ketoazidose alles andere als etwas Gutes ist und das ZNS auf irgendeine Weise belastet, stresst oder schädigt. Bei den schweren Formen sehen wir das; da weiß man das: Die Kinder weisen dann wirklich Behinderungen auf. Was leichtere oder mittelschwere Ketoazidosen bewirken, dazu läuft noch sehr viel Forschung. Das ist gerade im Rahmen der Pandemie noch einmal thematisiert worden: In dieser Zeit hatten wir mehr Erstmanifestationen als Ketoazidose, und haben das sehr wohl als großen Risikofaktor für die Kinder identifiziert.

Deshalb denke ich wirklich, dass diese Vorbereitung auf eine solche Erkrankung – ich weiß, ich habe das Risiko, ich weiß, es kommt, ich weiß, worauf ich achten muss, und ich habe dabei noch ein gutes Gefühl, weil ich möglicherweise eine immunmodulierende Therapie hatte, die mir die Chance gibt, dass es noch möglichst lange hinausgezögert wird – auch für mich persönlich ein sehr großer Zusatznutzen wäre.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Frau Hammersen, wollten Sie dazu ergänzen? Sie hatten sich gerade noch gemeldet.

Frau PD Dr. Hammersen (AkdÄ): Genau. Ich denke, da ist es wirklich wichtig, zu trennen. Es wurde gesagt, Teplizumab verhindert Ketoazidosen. Es wurde ja gezeigt, dass beim Screening in der Fr1da-Kohorte sehr viel weniger Ketoazidosen vorhanden waren als in der

Gesamtpopulation. Das muss man sicher noch über die Zeit beurteilen; denn wir beobachten auch in Bayern, dass ein Kind, bei dem ein Fr1da-Screening stattgefunden hat, zwei Monate später mit einem manifesten Typ-1-Diabetes kommt und die Eltern aus allen Wolken fallen, weil sie sagen: Der Kinderarzt hat uns gesagt, das kann das Kind nicht bekommen.

Ich denke also, die Verhinderung der Ketoazidose dem Teplizumab zuzuschreiben, ist ein bisschen problematisch. Das müsste man sicher mit dem Screening beurteilen. Die Teplizumab-Kohorte ist ja eine gescreente Kohorte und hat somit, wie die Fr1da-Kohorte, voraussichtlich ein sehr viel geringeres Ketoazidosen-Risiko bei Manifestation. Wie das im späteren Verlauf ist – denn auch im Diabetesverlauf kann es später zu Ketoazidosen kommen –, das bleibt sicher in Langzeitdaten zu beurteilen, die naturgemäß noch nicht vorliegen.

Frau Dr. Nies: Herr Dr. Ziegler, Sie hatten auch noch einmal die Hand gehoben.

Herr Dr. Ziegler (DGPAED): Ja, ich wollte nur noch hinzufügen, dass es natürlich wichtig ist, gerade bei den jungen Kindern, die in der vulnerablen Phase ihrer neurologischen Entwicklung und der Gehirnentwicklung sind, Ketoazidosen und jede Stoffwechsellentgleisung zu vermeiden. Eine Entgleisung muss ja nicht immer zu einer dramatischen Ketoazidose führen. Es geht aber eben um den weiteren Verlauf – also nicht nur bei der Manifestation –: Wenn man es in dieser bei Zeit den jungen Kindern vermeiden kann, ist das wichtig. Ich möchte es auch für einen Zwölfjährigen nicht unbedingt haben, aber rein entwicklungsneurologisch ist es da nicht mehr ganz so dramatisch wie bei einem acht- oder neunjährigen Kind mit schweren Entgleisungen. Ich glaube, das muss ganz klar so gesehen werden.

Frau Dr. Nies: Frau Wenzel-Seifert, Sie haben dazu noch eine Rückfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, das ist gerade auch angesprochen worden, vielen Dank. Es ging mir tatsächlich nicht nur um die initiale Ketoazidose, sondern auch um die Frage, ob die Patienten in einem jüngeren Alter eher vulnerabel für alle möglichen Entgleisungen sind. Die Ketoazidose ist sicherlich die extreme Situation, aber unter einer möglichst optimalen Insulineinstellung kann es natürlich trotzdem mal immer wieder zu Hypoglykämien oder Hyperglykämien kommen, weil man den Alltag schwer anpassen kann. Welche Auswirkungen diese Schwankungen, die quasi zum Leben eines Kindes mit Diabetes mellitus Typ 1 – und wahrscheinlich auch für den Erwachsenen – dazugehören, auf die kindliche Entwicklung haben, das hätte ich gern gewusst. Es wurde aber teilweise gerade beantwortet.

Frau Dr. Nies: Herr Biester, wollte, glaube ich, dazu noch etwas sagen. Es wurde ja aber schon in Teilen beantwortet.

Herr Dr. Biester (DDG): Genau, um es noch einmal ganz zusammenzufassen: Diese Zeit, um die Teplizumab am Ende die klinische Manifestation verzögert, bedeutet: Dieser Zeitraum findet ohne Insulintherapie statt. Damit besteht über den gesamten Zeitraum keine Insulintherapie, kein Risiko für eine Ketoazidose, die schlecht fürs Gehirn ist – je jünger, desto mehr –, und kein Risiko für eine schwere Unterzuckerung – je jünger, desto mehr. Damit besteht auch kein Risiko für stationäre Aufenthalte aufgrund dieser beiden akuten Ereignisse, die so vermieden werden können, und kein Risiko, dass sie überhaupt auftreten. Es gibt kein Risiko einer Gesundheitsschädigung durch akute Ereignisse, solange keine Insulinnotwendigkeit und -therapie besteht.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Haben Sie noch weitere Fragen, Frau Wenzel-Seifert? Sonst würde ich weitergehen.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, es ist noch eine kleinere Frage, die mir noch nicht ganz klar war: Findet diese 14-tägige Behandlung stationär statt, oder ist es auch möglich, sie anfangs stationär und dann teilstationär oder ambulant durchzuführen?

Frau Dr. Nies: Herr Biester meldet sich und Herr Seufert.

Herr Dr. Biester (DDG): Die Infusion selbst braucht einen gewissen Zeitraum, bis sie eingelaufen ist; es ist letztlich eine Eiweißinfusion. Das heißt, wir müssen die Patienten natürlich klinisch überwachen. Wir hatten schon beide Settings, zum einen ein tagesstationäres Setting, in dem das durchaus und gut möglich ist und überhaupt kein Problem darstellt. Wenn die Kreislaufkontrollen usw. passen, können die Patienten je nach Größe etwa eine halbe bis eine Stunde nach Ende der Infusion wieder gehen. Wir hatten aber auch schon Fälle, in denen die Krankenkassen es vollstationär haben wollten; dann haben wir es so gemacht. Grundsätzlich ist es aber tagesstationär möglich.

Frau Dr. Nies: Herr Professor Seufert, Bestätigung?

Herr Prof. Dr. Seufert (DGE): Zur Bestätigung – das gilt auch für die Erwachsenenmedizin –: Es ist ambulant machbar, bei uns in der Infusionsambulanz, in der auch andere Infusionen, etwa in der Rheumatologie, häufig gegeben werden, Biologika im tagesstationären Setting. Nur in Einzelfällen findet es stationär statt, wenn noch andere Gründe zur Überwachung bestehen. Aber im Prinzip ist es ambulant machbar.

Frau Dr. Nies: Frau Allendorf, andere Erfahrungen dazu oder Bestätigung?

Frau Dr. Allendorf-Hofstetter: Eine Bestätigung. Wir machen es patientenabhängig, aber in der Regel 14 Tage stationär, und wir führen in dieser Zeit eine eingehende Schulung über Warnsymptome durch, stellen die verschiedenen Hilfsmittel dar und erläutern insbesondere, wann es sinnvoll ist, den Blutzucker zu messen, auch blutig. Wir stellen CGMs vor und sehen, dass die Patienten dann in einem rundum gut geschulten Setting in die ambulante Kontrolluntersuchung alle drei Monate übergehen. Das hat sich sehr gut bewährt; die Patienten fühlen sich sehr gut aufgehoben.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Dann würde ich weitergehen in der Rednerliste. Das Nächste wäre dann ein Beitrag von Herrn Hastedt.

Herr Hastedt: Guten Tag, Hastedt vom GKV-Spitzenverband. Ich wollte noch einmal bei den Nebenwirkungen nachhaken; ein Großteil meiner anderen Fragen ist inzwischen beantwortet worden. – Vielleicht zwei Punkte. Eben wurde über Ketoazidosen gesprochen: Ich hatte aus dem EPAR mitgenommen, dass in dem dort herangezogenen gepoolten Safety-Dataset sogar mehr Ketoazidosen im Rahmen der Manifestation bei den zuvor mit Teplizumab behandelten Patientinnen und Patienten festgestellt wurden als in der Vergleichsgruppe. Vielleicht könnten Sie dazu noch kurz etwas sagen.

Sie hatten insgesamt gesagt, dass die Nebenwirkungen in der Regel beherrschbar seien. Es gibt aber auch einige schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen, die berichtet wurden. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom wird in der Fachinformation als häufigste schwerwiegende Nebenwirkung genannt. Als wie problematisch bzw. wie gut erkennbar und kontrollierbar würden Sie das Zytokin-Freisetzungssyndrom einstufen? Dies vielleicht auch vor dem Hintergrund, dass es sich, wie wir schon mehrfach besprochen haben, um noch asymptomatische Patientinnen und Patienten handelt, die möglicherweise ein solches Syndrom bekommen können?

Frau Dr. Nies: Richtet sich der erste Teil der Frage an den pU? Dann hat sich hier Frau Zietze auch gemeldet. Und der zweite Teil an die Kliniker?

Herr Hastedt: Ja, sowohl als auch.

Frau Dr. Nies: Okay. Wollen Sie anfangen, Frau Zietze?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Vielen Dank. Herr Azabdaftari würde gerne etwas zu den Ketoazidosen sagen.

Frau Dr. Nies: Auch gerne.

Herr Azabdaftari (Sanofi-Aventis): Schönen guten Tag. Ich wollte mich zu den Ketoazidosen dahin gehend äußern, dass wir im Rahmen der TN-10-Studie gesehen haben, dass kein Patient eine DKA hatte, weder im Teplizumab-Arm noch im Placebo-Arm. Was dokumentiert wurde, war eine Hyperglykämie im Teplizumab-Arm. Und auch in der kürzlich durchgeführten Phase-III-Studie, welche Patienten im Stadium 3 beobachtet, sind keine Patienten mit einer DKA beobachtet worden.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Dann zum Nebenwirkungsmanagement. Jemand von den Klinikern? – Herr Biester gerne noch mal.

Herr Dr. Biester (DDG): Es ist eigentlich so, wie es Frau Allendorf und ich in Bezug auf Nebenwirkungen schon beschrieben haben, dass diese im Zytokin-Release im Moment eher milde sind: mit Flush, mit Myalgien, mit möglicher Temperaturerhöhung. Auch Hautausschlag – das habe ich vorhin nicht erwähnt – haben wir gesehen. Deswegen sind die Kinder ja in einem überwachten Setting, und deswegen werden sie – in meinem Fall sind es Kinder – nach Ende der Infusion noch eine Zeit lang mit Kreislaufkontrollen überwacht. Die Beherrschbarkeit ist letztlich gegeben durch nichtsteroidale Antiphlogistika, die wir verwenden, die frei verkäuflich sind, die wir in der Kinderheilkunde viel einsetzen und mit denen wir das beherrscht bekommen.

Frau Dr. Nies: Bestätigung, Frau Allendorf?

Frau Dr. Allendorf-Hofstetter: Ja, das können wir voll bestätigen. Wir haben durch die Beimedikation in den ersten fünf Tagen praktisch keine große Komplikation gesehen. Wir hatten ab und zu einmal einen Flush gehabt oder Gliederschmerzen. Wir hatten ein einziges Mal Fieber bis 38,5 Grad. Ansonsten gab es im stationären Setting überhaupt keine relevanten Komplikationen.

Frau Dr. Nies: Herr Hastedt, Frage beantwortet oder Rückfrage?

Herr Hastedt: Ja, ein paar Fragezeichen habe ich ehrlich gesagt immer noch. Die Prämedikation ist ja in der Studie auch gegeben worden. Trotzdem haben wir bei knapp 60 Prozent der Patientinnen und Patienten schwere unerwünschte Ereignisse gesehen.

Und vielleicht noch ein Wort zu den Ketoazidosen: Ich hatte mich auf den EPAR und das gepoolte Safety-Dataset bezogen. Mir ist bewusst, dass in der jetzt vorgelegten Studie selbst keine Ketoazidosen aufgetreten sind.

Frau Dr. Nies: Okay, das war jetzt eher eine Aussage Ihrerseits. – Ich würde gerne weitergehen, auch in der Rednerliste; denn wir haben hier noch einige Wortmeldungen. Zunächst Herr Möhler, dann Frau Preukschat, Frau Bickel und dann Herr Ermisch. Herr Möhler, bitte.

Herr Möhler: Eine Frage an die Kliniker. Insbesondere im Zusammenhang mit übergewichtigen Kindern, aber auch ganz allgemein: Neigen die Kinder mit Diabetes bei einem frühzeitigen bzw. früheren Therapiebeginn zu einem früheren Eintritt der Pubertät, und hängen damit gegebenenfalls dann auch Fragen der Adhärenz durch den Patienten selbst zusammen?

Frau Dr. Nies: Wer möchte dazu was sagen?

Herr Dr. Biester (DDG): Ich habe die Frage nicht ganz verstanden und sehe den Zusammenhang zwischen dem Übergewicht und dem frühen Therapiebeginn nicht ganz.

Herr Möhler: Bei Übergewicht gehe ich davon aus, dass der Insulinspiegel von vornherein höher ist aufgrund einer eingetretenen Insulinresistenz, sodass bei Hinzukommen des Typ-1-Diabetes die Situation entsprechend verstärkt wird.

Aber wenn ich das normale Kind nehme: Bekommt es, wenn es früher Typ 1 hat – also nicht mit diesem Medikament behandelt und hinausgezögert –, auch früher eine Pubertät, weil das extern zugeführte Insulin die Pubertät früher herbeiführt?

Herr Dr. Biester (DDG): Wir haben ja Kinder, die zum Zeitpunkt der Manifestation einen Typ-1-Diabetes haben, das heißt, sie haben pathophysiologisch erniedrigte Insulinspiegel. Typ 1 ist ja eine Insulinmangelerkrankung. Dass es dann im weiteren Verlauf zu einer erhöhten Notwendigkeit der Substitution kommt, ist möglich. Aber dabei spielt nicht nur das Gewicht eine Rolle, sondern auch viele andere Aspekte, wie zum Beispiel Bewegung. Und das ist in meinem Verständnis tatsächlich unabhängig davon, ob Teplizumab verabreicht wird oder nicht.

Herr Möhler: Ich glaube, Sie haben den Kern der Frage noch nicht verstanden, ohne Ihnen zu nahe treten zu wollen. Ich habe jetzt ein Kind in Stadium 2. Die Manifestation wird um zwei Jahre hinausgezögert. Wenn ich dem gegenüberstelle, dass das Kind zwei Jahre früher mit Insulin behandelt worden wäre, beispielsweise im Alter von zehn Jahren: Wäre das Kind, das mit zehn Jahren Typ 1 entwickelt, früher in der Pubertät als ein Kind, bei dem die Manifestation hinausgezögert wurde?

Frau Dr. Nies: Herr Dr. Kummer, Sie hatten sich dazu gemeldet? Können Sie was dazu sagen?

Herr PD Dr. Kummer (DGPAED): Aus meiner Perspektive würde ich das so beantworten: Das ist zu lose und spekulativ, als dass es hier zu einem entscheidungsrelevanten Punkt führt. Tendenziell kann man sagen, dass diejenigen, die noch nicht im Stadium 3 sind und kein exogenes Insulin bekommen, metabolisch gesünder sind und einen gesünderen Metabolismus haben. Welche Sekundäreffekte dieser im Hinblick auf das Pubertätstiming oder die Gewichtsentwicklung hat, bleibt zu lose, als dass man jenseits der qualitativen Bewertung gezielt auf diesen Endpunkt – das sind die metabolisch Gesünderen – schauen könnte.

Herr Möhler: Gut, danke.

Frau Dr. Nies: Okay. Dann wäre die Frage beantwortet. – Ich würde dann weitergeben an Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Ja, Daniela Preukschat vom IQWiG, vielen Dank. – Bevor ich gleich noch einmal auf die Daten aus der TN-10-Studie zu sprechen komme, möchte ich zunächst Herrn Hastedt recht geben, dass die diabetischen Ketoazidosen im EPAR tatsächlich problematisiert wurden. Das waren Daten aus der kompletten Safety-Population, in der es 2 Prozent diabetische Ketoazidosen in der mit Teplizumab behandelten Population und nur einen Fall in der Kontrollgruppe gab. Es gab unter anderem deswegen auch eine Divergent Opinion; das heißt, die Zulassungsbehörde war sich bei der Zulassung nicht einig, und eine Person hat sich – das ist auch öffentlich einsehbar – unter anderem wegen des Risikos für diabetische Ketoazidosen gegen die Zulassung von Teplizumab ausgesprochen.

Wir haben heute viel über potenzielle Vorteile von Teplizumab geredet. Wie gesagt: Ich würde gerne noch einmal auf die Daten zu sprechen kommen. Herr Kummer hat es vorhin eigentlich sehr treffend beschrieben: Wir sehen den Endpunkt grundsätzlich als patientenrelevant an. Wir sehen hier auch einen statistisch signifikanten Effekt. Aus unserer Sicht ist jedoch unklar, was diese zweijährige Verzögerung im Median letztlich wirklich für die Patientinnen und Patienten bedeutet. Ganz viele Endpunkte, die interessant gewesen wären, wie zum Beispiel auch die diabetischen Ketoazidosen, wurden nämlich in dieser Studie gar nicht erhoben, auch Hypoglykämien nicht – bzw. wurden sie nicht vollständig erhoben. Denn mit dem Erreichen des primären Endpunktes endete die Studie und ging in diese Follow-up-Studie über. Damit haben wir insgesamt keinen aussagekräftigen Datensatz zu diesen Endpunkten, wie auch zu den diabetischen Ketoazidosen.

Herr Kummer hat auch sehr richtig ausgeführt, dass wir durchaus beschrieben haben und uns vorstellen können, was die potenziellen Vorteile dieser medianen Verzögerung um zwei Jahre sein könnten. Das könnte eine verbesserte Lebensqualität sein. Das könnte eine verzögerte Verschlechterung der Lebensqualität oder eine verzögerte Verschlechterung der

Symptomatik, wie beispielsweise Fatigue, sein. Aber das wurde hier in der Studie nicht erhoben.

Nun kann man die Haltung vertreten: Das finden wir überflüssig; denn es ist doch klar und liegt auf der Hand, dass hier auch die Verschlechterung der Lebensqualität und die Verschlechterung der Symptomatik genauso wie der Eintritt des Stadiums 3 um zwei Jahre verzögert werden. Das sehen wir aber in Bezug auf die Lebensqualität nicht so, einfach auch deswegen, weil wir hier keine völlig nebenwirkungsfreie Therapie haben, die ihrerseits Auswirkungen auch auf die Lebensqualität hat.

Und es ist aus unserer Sicht auch grundsätzlich unklar, welches Ausmaß an Verschlechterung dieser Übergang von Stadium 2 mit sich bringt. Das sind ja Patienten, die wissen, dass sie irgendwann das Stadium 3 bekommen – das ist ja heute auch deutlich geworden –; ich glaube, es besteht zu 100 Prozent die Sicherheit, dass sie irgendwann übergehen. Und sie leben auch mit dieser Sorge und dieser Angst. In dieser Gesamtkonstellation ist es aus unserer Sicht keineswegs klar, dass hier automatisch eine verzögerte Verschlechterung der Lebensqualität vorliegt.

Wir haben auch beschrieben, dass wir uns durchaus vorstellen können, dass diese Verzögerung um zwei Jahre zu einem verbesserten Langzeitverlauf führt, dass also langfristig das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen gleichermaßen verzögert wird. Aber auch dazu liegen uns keine Daten vor. Dazu ist natürlich ganz klar die Anmerkung zu machen: Uns ist klar, dass man dafür sehr, sehr lange beobachten müsste. Wir hoffen, dass das trotzdem getan wird in Registern, auch damit man valide Surrogate validiert, wie das C-Peptid oder andere, aus denen man in Zukunft schließen könnte: Wenn wir hier den und den Zielwert erreichen, sind wir uns hinreichend sicher, dass auch die Folgekomplikationen verzögert werden. Allein aus diesen zwei Jahren sehen wir das aber nicht automatisch gegeben.

Die Stellungnehmer – ich glaube, es war die DDG – haben zwar Publikationen vorgelegt. Das ist, glaube ich, auch eine sehr bekannte Publikation von Rawshani, in der man sieht, dass es natürlich einen Unterschied macht, ob die Personen mit null bis zehn Jahren erkranken oder erst, wenn sie 26 Jahre oder älter sind, und dass man dann auch Unterschiede im Auftreten langfristiger Folgekomplikationen sieht. Aber hier geht es nun einmal genau um diese zwei Jahre. Da stellt sich wirklich die Frage, ob das im Langzeitverlauf noch einen Vorteil aus Patientensicht hat.

Ich möchte gern mit Fragen an den Hersteller schließen. Ich hatte es ja schon gesagt: Mit Erreichen des primären Endpunktes endete die Studie, und bestimmte Endpunkte wurden nicht mehr weiter erhoben. Aber es gibt ja die Nachbeobachtungsstudie, diese TN-01-Studie. Sie haben die Daten nicht dargestellt, weil Sie, glaube ich, nur Zugriff auf die öffentlichen Daten haben. Da gibt es ja zwei Veröffentlichungen, einmal von Sims und einmal von Lledó-Delgado; das könnten Sie vielleicht noch einmal bestätigen. Aus den Publikationen gehen ja leider nur sehr spärliche Informationen hervor.

Dennoch die Frage an Sie: Werden hier noch patientenrelevante Endpunkte nachbeobachtet, wissen Sie das? Das wäre die erste Frage. Die nächste Frage: Die EMA hat gefordert, dass es noch ein Register gibt, auch mit einem unbehandelten Kontrollarm, das im Nachgang der Zulassung aufzusetzen ist. Was ist da geplant? Welche weiteren Daten zu Teplizumab können wir in Zukunft noch erwarten? – Danke schön.

Frau Dr. Nies: Frau Zietze, können Sie dazu was sagen?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Ja, das kann ich gerne machen. Ich würde gerne gleich an Herrn Herr Azabdaftari für die Mehrheit der Fragen übergeben, aber kurz einfürend, weil Sie das erwähnt hatten, Frau Preukschat: Es ist auch kein ungewöhnlicher Vorgang, dass es beim CHMP abweichende Meinungen gibt, die dann, wie Sie beschrieben haben, dokumentiert

werden. Es gab ein einziges Mitglied, das hier eine abweichende Meinung dokumentiert hat. Die deutliche Mehrheit hat demnach die Zulassung befürwortet. Es gibt doch einen breiten wissenschaftlichen Konsens über das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Teplizumab.

Für die übrigen Fragen würde ich gerne an Herrn Herr Azabdaftari übergeben.

Herr Azabdaftari (Sanofi-Aventis): Ich probiere mal, die Fülle an Fragen zu beantworten. Ich würde praktisch chronologisch von hinten starten. Sie hatten kurz noch einmal die TN-01-Studie angesprochen. Das ist in der Tat eine prospektive Kohortenstudie, die durch das TrialNet-Konsortium durchgeführt wird und nicht durch uns. Also haben wir leider auch keinen Zugriff auf patientenindividuelle Rohdaten. Und die Patienten in der TN-01-Studie wurden nicht regelmäßig mit Teplizumab behandelt. Nur diejenigen Patienten, die nach Ende der TN-10 nicht manifestiert waren, konnten in die TN-01 wechseln. Aus diesem Grund haben wir dazu tatsächlich keine weiteren Daten.

Die Nachbeobachtung findet aktuell noch statt. Wie Sie gesagt haben, gibt es zwei Studien, die von Lledó-Delgado und die von Sims. Das sind aber Nachbeobachtungen, die nicht von Sanofi durchgeführt werden, weil die Datenhoheit jetzt beim TrialNet-Konsortium liegt. Soweit zur TN-01; ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Sie hatten auch noch kurz das Thema Registerstudie angesprochen, also wie die weiteren Effekte und Wirksamkeiten von Teplizumab in Zukunft verfolgt werden. Dazu hatten Sie schon korrekterweise angesprochen, dass es mit der EMA im Rahmen des EPAR eine globale Registerstudie gibt. Die PAS-Studie wird aktuell noch zwischen Sanofi und der EMA abgestimmt. Weitere Details können wir dazu nicht nennen, außer denen, die sich aktuell im EPAR zu finden sind.

Ich hätte noch einen Punkt, weil Sie kurz das Thema Relevanz der Nebenwirkungen der Therapie angesprochen haben. Uns ist klar, dass es in der TN-10-Analyse durchaus signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab in Bezug auf gewisse unerwünschte Ereignisse gibt. Diese unerwünschten Ereignisse treten jedoch alle nur vorübergehend auf, wie hier auch schon mehrfach von den Medizinern erwähnt wurde. Und der überwiegende Teil dieser Ereignisse war mild bis moderat und ist vor dem Hintergrund des immunmodulatorischen Wirkmechanismus von Teplizumab auch eine erwartbare Nebenwirkung.

In der Gesamtschau handelt es sich bei den unerwünschten Ereignissen also um überwiegend vorübergehende und klinisch beherrschbare Effekte, wie wir heute auch gehört haben, die keinen Hinweis auf klinisch relevante Folgen für die Patienten geben. Deswegen ist der langfristig patientenrelevante Nutzen von Teplizumab unserer Meinung nach dadurch nicht infrage gestellt.

Frau Dr. Nies: Bevor Sie jetzt Ihr Abschlussstatement vorziehen, habe ich noch drei Wortmeldungen: Frau Bickel, Herr Ermisch und Herr Möhler. Und mit Blick auf die Uhr müssten wir dann auch zum Ende kommen. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. – Die Behandlung der Typ-1-Diabetik hat sich ja verbessert, einmal durch die Pumpentherapie, aber auch durch die kontinuierliche Glukosemessung. Ab wann wird das denn bei Kindern eingesetzt?

Frau Dr. Nies: Herr Biester.

Herr Dr. Biester (DDG): In der Regel setzen wir Insulinpumpen bei allen Kindern im Vorschulalter sofort ein. Bei größeren Kindern hängt es ein bisschen von der Individualität des Zentrums ab. Entweder wird mit einer subkutanen Insulintherapie mit mehrfach täglichen Insulininjektionen begonnen, sowohl mit schnellem Mahlzeiteninsulin als auch mit einem Langzeitinsulin, oder im höheren Alter bei manchen auch direkt mit der Pumpe. Glukosesensoren werden heute eigentlich bei allen Kindern direkt ab der klinischen

Manifestation eingesetzt. Nach unserem Kinderregister ist es bei über 96 Prozent der Kinder in Deutschland der Fall, dass sie alle einen Glukosesensor bekommen.

Das bedeutet aber nicht, dass der Diabetes dadurch einfach zu behandeln ist. Ich bin gerade etwas erstaunt über die Frage des IQWiG, ob die Diabetesmanifestation mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht und dass dies in dieser Studie nicht gezeigt worden sei. Ich möchte dazu nur ganz kurz sagen, dass ein Kind in Deutschland, das einen Typ-1-Diabetes hat und mit Insulin behandelt wird, ab dem Moment der intensivierten Insulintherapie einen Anspruch auf einen Grad der Behinderung von 50 hat, und zwar nach wie vor, aufgrund des Therapieaufwandes, der von den Kindern, den Eltern, den Familien und vom Umfeld betrieben wird. Einen Grad der Behinderung von 50 gibt es ab der klinischen Manifestation, davor im Stadium 2 nicht. Der Grad der Behinderung ist also da und anerkannt. Und ich weiß nicht, was man dann noch zur Lebensqualität fragen muss, wenn man einen Anspruch auf einen Grad der Behinderung hat. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch (GKV-SV): Ich muss noch einmal auf die am Anfang geschilderten Situationen des Übergangs von Stadium 2 zu Stadium 3 zurückkommen sowie auf das, was zuvor zur Behandlung der Patienten in Stadium 3 geschildert wurde. Mir ist tatsächlich nicht ganz klar geworden, wie Kinder ohne Familienanamnese aktuell überhaupt außerhalb eines Screenings bzw. von Modellvorhaben bei Ihnen zu Diabetes aufschlagen können. Was sind die Punkte, die sie tatsächlich in die Ambulanz bringen? Sie hatten ja geschildert, dass es diese Kinder gibt und dass sie auch schon behandelt werden. Sie sind gegenüber Kindern mit Familienanamnese anteilig natürlich unterrepräsentiert. Mir ist unklar: Wie kommen diese Fälle zustande, wenn man Modellprojekte oder sonstige Screeningprojekte einmal ausschließt?

Und das Zweite: Wie groß ist denn der Anteil derjenigen Kinder, die aktuell in der Versorgung von Stadium 2 in Stadium 3 übergehen, also symptomatisch werden, bei denen dieser Übergang tatsächlich als Erstmanifestation mit einer schweren Stoffwechselentgleisung verbunden ist, also mit den geschilderten schweren Ketoazidosen?

Und weil das auch auftaucht: Wie groß ist der Anteil der Kinder, die danach tatsächlich eine Schulbegleitung bekommen? Da bin ich auf Ihren Rat angewiesen; vielleicht können Sie das kurz synoptisch darstellen.

Frau Dr. Nies: Herr Ziegler und Herr Biester haben sich gemeldet.

Herr Dr. Ziegler (DGPAED): Ich kann gleich mit Ihrer letzten, erstaunten Frage anfangen. Es sind derzeit bis zu 80 Prozent der Kinder, die eine Schulbegleitung benötigen oder im Rahmen einer häuslichen Krankenpflege betreut werden müssen. Das wird quasi vom Schulsystem gefordert, weil sie sonst die Schule nicht besuchen dürfen. Das ist ein ganz großes Problem. Dazu mag man stehen, wie man will, aber das ist im Augenblick das Faktum, es ist schlichtweg so. Mit höherem Alter wird es natürlich weniger. Das versuchen wir auch so zu erreichen, weil es weder von den Kindern noch von den Eltern unbedingt gewollt ist. Aber es ist das Faktum, sonst wird ein Schulbesuch abgelehnt, oder diese Kinder kämen auf eine Förderschule. Schulen für Körperbehinderte gibt es ja zum Glück nicht mehr, aber das wären die Konsequenzen. Das muss ich leider bestätigen.

Und zur Frage, woher die Kinder kommen: Es ist schon korrekt, dass der allergrößte Teil aus dieser Studienpopulation kommt. Es kommen aber auch Eltern, die einfach von der Möglichkeit wissen. Viele Menschen sind in den sozialen Medien unterwegs – das muss man, glaube ich, nicht betonen –, auch zu gesundheitsspezifischen Themen. Und es ist durchaus bekannt, dass man heutzutage das Risiko eines Typ-1-Diabetes testen kann, sodass dann auch

diese Fragen kommen. Das sind selbstverständlich – da gebe ich Ihnen recht – noch sehr geringe Zahlen. Der allergrößte Teil kommt aus diesen Studien. Aber wir sind ja froh, dass es so ist und dass die Ketoazidose-Wahrscheinlichkeit – das hat die Fr1da-Studie sehr gut gezeigt – bei einer Manifestation von circa 40 Prozent – das ist immer etwas unterschiedlich – auf circa 2,5 Prozent gesenkt wird. Und das ist bei 4.000 Neuerkrankungen von Kindern, die wir im Jahr haben, schon eine Wahnsinnszahl, wenn man bedenkt, dass diese sonst auch noch alle intensivmedizinisch, intensivpflichtig werden. Das vielleicht nur kurz dazu. – Danke schön.

Frau Dr. Nies: Herr Biester, haben Sie etwas zu bestätigen?

Herr Dr. Biester (DDG): Nur ergänzend. Volle Zustimmung zu allem, was Herr Ziegler gesagt hat. Zahlen zur Anzahl von Kindern im Stadium 1 und 2 in Deutschland haben wir aktuell noch nicht. Seit dem 01.01.2026 gibt es ICD-Codes für diese Stadien. Das heißt, in den nächsten zwei bis drei Jahren werden wir hoffentlich eine Datenlage zu bereits detektierten Kindern bekommen.

Frau Dr. Nies: Vielen Dank. – Herr Dr. Kummer, Sie hatten auch Ihre Hand noch oben. Können Sie noch was ergänzen?

Herr PD Dr. Kummer (DGPAED): Ich würde gerne noch eine Ergänzung bzw. Erwiderung zu Frau Preukschat beitragen. Womit ich mich schwertue, ist die Schlussfolgerung, es sei uns unklar, was diese zwei Jahre Verzögerung genau bedeuten, und potenzielle Vorteile könnten sein. Mit solchen Formulierungen tue ich mich schwer. Selbst wenn man die quantitativ zu bemessenden Faktoren – Lebensqualität, Fatigue und was sonst diskutiert wurde – außen vorlässt: Es gibt auch qualitative Dinge, die gar nicht diskutabel und definitiv gegeben sind. Dass ich also keine Insulintherapie brauche, keine zehn bis zwanzig diabetesbezogenen Entscheidungsprozesse am Tag leisten muss, keine Hypoglykämien und keine Ketoazidosen erleiden werde, das liegt an der Definition des Stadiums, in dem ich mich befinde. Das ist gar nicht quantitativ zu messen, sondern definitiv durch das Stadium gegeben, in dem ich mich befinde. Wenn ich dieses Stadium, in dem ich all das nicht habe, um zwei Jahre verlängere, habe ich einen Vorteil. Da frage ich mich, wie es unklar sein kann, was diese zwei Jahre Verzögerung genau bedeuten, und wie das am Ende zu einem „Wir wissen es nicht“ führt.

Frau Dr. Nies: Okay, das nehmen wir jetzt als Ihr Statement zur Kenntnis. – Herr Ermisch, Frage soweit beantwortet? Oder haben Sie noch weitere Fragen?

Herr Dr. Ermisch (GKV-SV): Nein, herzlichen Dank.

Frau Dr. Nies: Herr Möhler, Sie dürfen dann die letzte Frage stellen heute.

Herr Möhler: Ja, und zwar aufnehmend, was gerade gesagt wurde, meine Frage an das IQWiG, an Frau Preukschat: Rechnen Sie eigentlich im IQWiG die Teilhabe als solche der Lebensqualität zu?

Frau Dr. Nies: Herr Möhler, ich glaube, das sind Themen, die wir intern diskutieren können. Das ist jetzt, glaube ich, keine Frage an die Stellungnehmer.

Herr Möhler: Okay, machen wir es intern.

Frau Dr. Nies: Okay. – Dann würde ich sagen, sind wir durch mit den Fragen. – Frau Zietze, möchten Sie noch mal zusammenfassen?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Ja, ganz herzlichen Dank. – Das war eine sehr intensive Diskussion, was, glaube ich, nicht verwundert, weil wir heute tatsächlich über einen grundlegend neuen Behandlungsansatz gesprochen haben. Wir haben mit Teplizumab die erste krankheitsmodifizierende Therapie des Typ-1-Diabetes vorliegen. Die vorliegende Evidenz ist von der EMA als robust eingestuft worden, und die Zulassung ist auf Basis der TN-10-Studie für die Population erfolgt.

Wir haben heute viel über die Patientenrelevanz der ungefähr zwei Jahre Verzögerung gesprochen. Ich denke, es ist herausgekommen, dass das wirklich ein relevanter Vorteil ist, wenn man sich mehr als zwei Jahre in einer nicht hyperglykämischen Stoffwechsellage befindet – ohne die Insulinpflichtigkeit, ohne das tägliche Glukose-Monitoring und ohne die physischen und psychischen Belastungen der klinisch manifesten Erkrankung.

Über die Sicherheitssignale haben wir auch gesprochen. Sie sind da, aber sie sind erklärbar, überwiegend transient und reversibel und stellen deshalb den patientenrelevanten Nutzen aus unserer Sicht nicht infrage. Unter Berücksichtigung dessen, was wir heute diskutiert haben, und der vorgelegten Evidenz ergibt sich aus Sicht von Sanofi daher ein Zusatznutzen für alle Patienten ab acht Jahren mit Typ-1-Diabetes im Stadium 2. Damit danke ich für Ihre Aufmerksamkeit.

Frau Dr. Nies: Ja, vielen Dank, Frau Zietze. – Auch von meiner Seite ganz herzlichen Dank an alle Teilnehmer, insbesondere an die Kliniker, für ihre Ausführungen und Beiträge.

Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Nachmittag. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 14:18 Uhr