

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teplizumab (Teizeild[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3

Zur Verzögerung des Fortschreitens von Typ-1-Diabetes (T1D) in das Stadium 3 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit Typ-1-Diabetes im Stadium 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	79
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	79
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	81
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	83
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	84
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	95
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	97
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	112
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	112
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	113
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	116
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	116
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	120
3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben.....	120
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6	122

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Hypoglykämienstufen nach ADA.....	18
Tabelle 3-2: Charakteristika und Diagnostische Kriterien der 3 Stadien des T1D	26
Tabelle 3-3: T1D-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen nach Geschlecht und Altersgruppe im Jahr 2020	41
Tabelle 3-4 Übersicht publizierter Kennzahlen zur Prävalenz des T1D in Deutschland.....	42
Tabelle 3-5: Altersstandardisierte Inzidenz von T1D von 2015–2021, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Alter	45
Tabelle 3-6: Übersicht publizierter Kennzahlen zur Inzidenz des T1D in Deutschland.....	46
Tabelle 3-7: Kriterien zur Identifizierung von T1D in Routinedaten basierend auf ambulanten und stationären Diagnosen, Arzneimittelverschreibungen und Alter.....	48
Tabelle 3-8: Altersstandardisierte kumulative Inzidenzrate von T1D in den Jahren 2018–2022, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Alter basierend auf einer retrospektiven Kohortenstudie mit GKV-Routinedaten.....	49
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	51
Tabelle 3-10: Bevölkerungszahlen Deutschlands im Jahr 2024 nach Altersgruppen.....	52
Tabelle 3-11: Altersspezifische Daten zur Progression von Stadium 1 zu Stadium 2.....	54
Tabelle 3-12: Altersspezifische Daten zur Progression von Stadium 2 zu Stadium 3.....	54
Tabelle 3-13: Klinische Parameter des Populationsmodells mit Quellen	55
Tabelle 3-14: Prävalente Fälle von T1D im Stadium 2 nach Altersgruppen im Jahr 2026	56
Tabelle 3-15: Patienten in der GKV mit T1D im Stadium 2 nach Altersgruppen im Jahr 2026	56
Tabelle 3-16: 5-Jahres-Prognose der GKV-Zielpopulation	57
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	57
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-20: Dosistitration von Teplizumab gemäß Fachinformation	82
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	83
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	89

Tabelle 3-24: Zusätzliche Kosten durch Medikation und Hilfsmittel bei Manifestation des T1D Stadium 3	89
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	91
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	92
Tabelle 3-27: Liste der Nebenwirkungen.....	104
Tabelle 3-28: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan....	113
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	117
Tabelle 3-30: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	122

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1 Fortschreiten des T1D in 3 bzw. 4 Stadien.....	15
Abbildung 3-2: Autoimmunität bei T1D. Vergleich zwischen Stoffwechsel-gesunden Menschen und Menschen mit T1D.	20
Abbildung 3-3. Reduzierte Lebenserwartung in Relation zum Alter bei T1D-Diagnose.....	29
Abbildung 3-4: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Teplizumab.....	51
Abbildung 3-5: Diagramm des Modells.....	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2-h-PG	2-Stunden-Plasmaglukose
AA	Autoantikörper
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AID	<i>Automated Insulin Delivery</i>
amb	Diagnose bestätigt in einem ambulanten Umfeld oder sekundäre stationäre Diagnose
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APZ	Antigenpräsentierende Zellen
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CD	Differenzierungscluster (<i>Cluster of Differentiation</i>)
CD3ε	Epsilon-Kette von CD3
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>Cytokine Release Syndrome</i>)
CSII	Kontinuierliche subkutane Insulininfusionstherapie (<i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i>)
CTLA4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4</i>)
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
Destatis	Statistisches Bundesamt
DIARY	Diabetes-Inzidenzregister Baden-Württemberg
DKA	Diabetische Ketoazidose
DMP	Disease-Management-Programm
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
DRG	Diagnosis Related Groups
E	Einheit(en)
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab

EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FB	Festbetrag
GAD65	Glutamat-Decarboxylase 65
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRZB	Granzym B
GST	Glukagon-Stimulations Test (<i>Glucagon Stimulation Test</i>)
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HbA1c	Hämoglobin A1c (glykiertes Hämoglobin)
HDL	High-Density-Lipoprotein
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IA-2	Insulinom-assoziiertes Antigen 2
IAA	Insulin-Autoantikörper
ICA	Inselzellantikörper (<i>Islet Cell Antibody</i>)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Classification of Disease</i>)
I.E.	Internationale Einheit(en)
IFG	Gestörte Nüchternplasmaglukose (<i>Impaired Fasting Glucose</i>)
IGT	Gestörte Glukosetoleranz (<i>Impaired Glucose Tolerance</i>)

IL	Interleukin
IL2RA	Interleukin-2-Rezeptor Alpha
INS	Insulin-Gen
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KOF	Körperoberfläche
LADA	Latenter Autoimmun-Diabetes bei Erwachsenen (<i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i>)
LRx	IQVIA-Längsschnittdatenbank (<i>IQVIA Longitudinal Prescription Database</i>)
mAk	monoklonaler Antikörper
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
MMTT	Mischmahlzeit-Toleranztest (<i>Mixed Meal Tolerance Test</i>)
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NPG	Nüchternplasmaglukose
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
NSAR	Nicht-steroidales Antirheumatikum
PD1	Programmierter Zelltod-Rezeptor 1 (<i>Programmed Cell Death Protein 1</i>)
PD-L1	Programmierter Zelltod-Rezeptor-1-Ligand (<i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PTPN22	Protein-Tyrosin-Phosphatase, nicht-rezeptorartig Typ 22 (<i>Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
OGTT	Oraler Glukose-Toleranztest
RKI	Robert-Koch-Institut
rtCGM	Real-Time-Messgerät zur kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung (<i>real-time Continuous Glucose Monitoring</i>)
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SDRNT1BIO	<i>Scottish Diabetes Research Network Type 1 Bioresource</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
T1D	Typ-1-Diabetes

T2D	Typ-2-Diabetes
TCR	T-Zell-Rezeptor (<i>T Cell Receptor</i>)
Tc-Zellen	Zytotoxische T-Zellen (<i>Cytotoxic T Cells</i>)
TGFβ	Transformierender Wachstumsfaktor β (<i>Transforming Growth Factor β</i>)
Th-Zellen	T-Helfer-Zellen
Treg	regulatorische T-Zellen
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organisation</i>)
ZnT8	Zinktransporter-8
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Teplizumab ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit Typ-1-Diabetes (T1D) im Stadium 2 zur Verzögerung des Fortschreitens des T1D in das Stadium 3.

Für dieses Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

- Beobachtendes Abwarten

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 29.02.2024 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummer 2023-B-373) statt [1]. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs bestimmt der G-BA als zVT für die Patienten im beschriebenen Anwendungsgebiet folgende zVT [1].

- Beobachtendes Abwarten

Der Bestimmung der zVT durch den G-BA wird gefolgt. Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Teplizumab gegenüber der durch den G-BA bestimmten zVT beobachtendes Abwarten geführt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quelle für die Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2 diente die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 29.02.2024 mit der Vorgangsnummer 2023-B-373, sowie die Fachinformation von Teplizumab [1, 2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgepräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-373 vom 29.02.2024*. 2024.
2. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation: Teizeild® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 05.02.2026]. URL: www.fachinfo.de.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Überblick über die Erkrankung des Typ-1-Diabetes

T1D ist eine chronische Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem die insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas angreift und zerstört. Diese progressive Zerstörung führt zu einem erheblichen oder absoluten Insulinmangel, da der Körper kaum oder kein eigenes Insulin mehr produzieren kann [16]. Insulin ist jedoch entscheidend für die Regulation des Blutzuckerspiegels. Ohne Behandlung führt der fortschreitende Insulinmangel von Dysglykämie zu Hyperglykämie bis hin zur diabetischen Ketoazidose (DKA) [73, 237]. Langfristig kann es zu schwerwiegenden Komplikationen wie diabetischer Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie sowie kardiovaskulären Erkrankungen kommen [213]. Betroffene sind lebenslang auf eine exogene Insulinzufuhr angewiesen [238]. Sowohl die Lebensqualität als auch die Lebenserwartung der Betroffenen sind gegenüber der Allgemeinbevölkerung vermindert [127].

Die Krankheitsprogression des T1D umfasst 3 bzw. 4 Stadien: Stadium 1 und 2 verlaufen asymptomatisch, während Stadium 3 den Zeitraum der klinischen Manifestation des T1D und die Zeit danach mit weiter nachlassender β -Zellfunktion kennzeichnet [59, 112]. Dem wird von einigen Expertengruppen das Stadium 4 des etablierten Langzeit-T1D gegenübergestellt, in dem der Verlust der β -Zellfunktion abgeschlossen ist und sich kaum noch Änderungen in der Therapie ergeben [91, 118]. Da sich jedoch die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der *American Diabetes Association* (ADA) auf 3 Stadien beziehen [11, 58, 59], werden wir uns im Folgenden ebenfalls auf 3 Stadien des T1D beziehen. T1D kann sich sowohl

im Kindes- und Jugendalter als auch im Erwachsenenalter manifestieren [59]. Die Mehrheit der Neuerkrankungen entfällt mit 57 % auf Erwachsene, während 43 % auf Kinder entfallen [86, 136, 216]. Bei Kindern und Jugendlichen weist der T1D einen Erkrankungsgipfel auf, mit den höchsten Inzidenzraten in den Altersgruppen von 7 bis 10 und 11 bis 13 Jahre [34, 191]. Die Inzidenzrate der Gesamtbevölkerung lag in Deutschland im Jahr 2021 bei 11,6 pro 100.000 Personen (siehe auch Abschnitt 3.2.3) [196]. Die Inzidenz variiert weltweit, mit besonders hohen Raten in der Altersgruppe 0 bis 14 Jahre in Nordeuropa (Inzidenzrate von 23,96 pro 100.000 Personen) [83].

Klinisches Erscheinungsbild und Stadien des T1D

Das klinische Erscheinungsbild des klinisch manifesten T1D ist von den Folgen eines absoluten Insulinmangels geprägt. Typischerweise treten die Symptome abrupt auf, oft innerhalb weniger Tage oder Wochen, sobald die β -Zellfunktion so stark eingeschränkt ist, dass die Insulinproduktion nicht mehr ausreicht, um den Blutzuckerspiegel zu regulieren [227].

Das Risiko für die klinische Manifestation des T1D lässt sich durch Parameter wie Glukosebelastungstests in Kombination mit Parametern wie dem C-Peptid-Spiegel abschätzen, wobei eine Kombination der Parameter eine höhere Genauigkeit bietet als Einzelmessungen [50]. Eine gestörte Glukosetoleranz erhöht das Risiko, innerhalb von 5 Jahren T1D zu entwickeln [62]. Der orale Glukose-Toleranztest (OGTT) hat sich als Goldstandard zur Überwachung der Krankheitsprogression erwiesen [254]. Empfindlichere Prädiktoren wie das Proinsulin/C-Peptid-Verhältnis werden ebenfalls untersucht [210]. Proinsulin ist die Vorstufe von Insulin, welches in Insulin und C-Peptid gespalten wird. Ein erhöhtes Verhältnis von Proinsulin zu C-Peptid kann auf eine gestörte Insulinproduktion hinweisen [210].

Das Fortschreiten des T1D wird in 3 Stadien unterteilt und diese Klassifikation wird sowohl in der S3 Leitlinie der DDG zur Therapie des T1D und der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter als auch in den Leitlinien der ADA aufgeführt (Abbildung 3-1) [11, 58, 59, 112]. Im Folgenden werden die Leitlinien der DDG zur Beschreibung der Stadien herangezogen [58, 59]. Die Einteilung wird anhand verschiedener Parameter definiert, die ab dem Beginn der Autoimmunität relevant werden:

T1D Stadium 1: Autoimmunität/Normoglykämie/Präsymptomatisch

Stadium 1 ist durch das Vorliegen einer Insel-Autoimmunität bei noch normoglykämischem Stoffwechsel gekennzeichnet. Die Diagnosekriterien umfassen den Nachweis von ≥ 2 Inselautoantikörpern bei gleichzeitiger Normoglykämie, was bedeutet, dass keine gestörte Nüchternplasmaglukose (*Impaired Fasting Glucose*, IFG) oder gestörte Glukosetoleranz (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT) vorliegen. Die Patienten zeigen zu diesem Zeitpunkt keine klinischen Symptome [58, 59]. Zum Jahr 2026 wird T1D Stadium 1 anhand der amtlichen Diagnoseklassifikation gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (*International Classification of Diseases*, ICD-10) mit dem ICD-10-Code R76.80 kodiert [36].

T1D Stadium 2: Autoimmunität/Dysglykämie/Präsymptomatisch

Im Stadium 2 bleibt die Insel-Autoimmunität bestehen und der fortschreitende Verlust an funktionaler β -Zellmasse führt zu Dysglykämie (Unregelmäßigkeit des Blutzuckerspiegels) [58, 59]. Stadium 2 des T1D wird zum Jahr 2026 anhand der amtlichen Diagnoseklassifikation gemäß ICD-10 mit dem Code R73.00 kodiert [36]. Die Diagnosekriterien umfassen den Nachweis von ≥ 2 Inselautoantikörpern sowie Dysglykämie (IFG und/oder IGT). Dysglykämie liegt gemäß S3-Leitlinie der DDG vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist [58, 59]:

- Nüchternplasmaglukose (NPG): 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l)
- 2-Stunden-Plasmaglukose (2-h-PG) nach einem OGTT: 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l)
- Hämoglobin A_{1c} (glykiertes Hämoglobin; HbA_{1c}): 5,7–6,4 % (39–47 mmol/mol) oder ein Anstieg des HbA_{1c} von mindestens 10 %

T1D Stadium 3: Autoimmunität/Hyperglykämie/Symptomatisch

Im Stadium 3 liegt weiterhin eine Insel-Autoimmunität vor mit ≥ 1 Inselautoantikörper und ausgeprägter Hyperglykämie. In diesem Stadium können Inselautoantikörper möglicherweise nicht mehr nachweisbar sein. Die Diagnose des T1D erfolgt gemäß den Standardkriterien (siehe Abschnitt Screening und Diagnose) [58, 59].

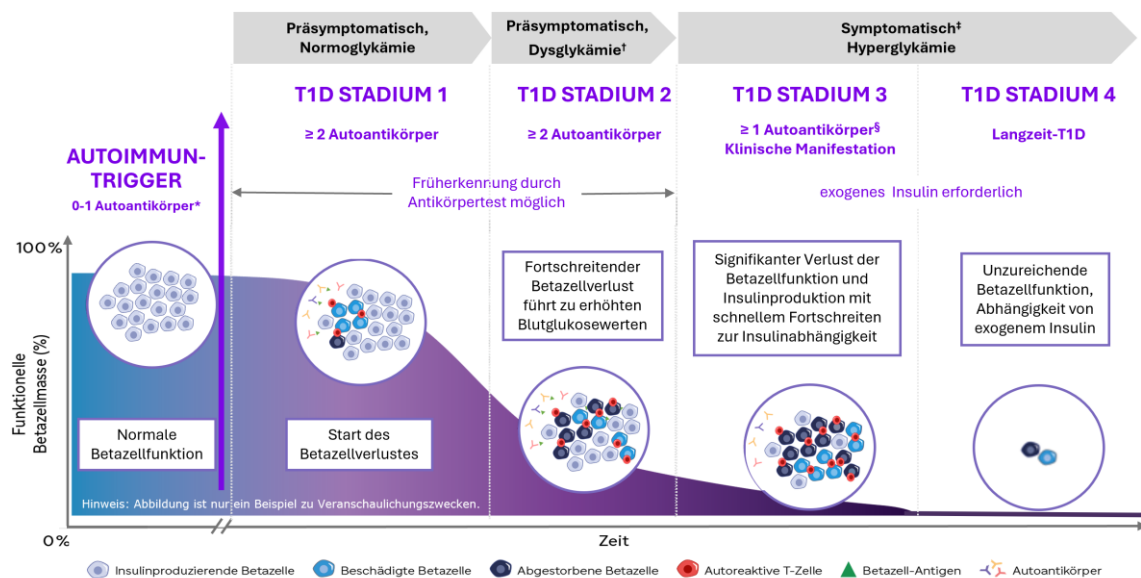


Abbildung 3-1 Fortschreiten des T1D in 3 bzw. 4 Stadien.

*Autoantikörper gegen ≥ 1 β -Zell-Autoantigen im Patientenserum nachgewiesen [112].

†Nüchternplasmaglukose 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) oder 2-stündige Plasmaglukose während eines oralen Glukose-Toleranztests (OGTT) 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) oder HbA_{1c} 5,7 %–6,4 % (39–47 mmol/mol) oder ≥ 10 % Anstieg des HbA_{1c} [13]. ‡Häufige Symptome von T1D sind Polydipsie, Polyurie, starke Müdigkeit, verschwommenes Sehen,

und Gewichtsverlust. [58, 112] §Bei einigen Patienten können Autoantikörper in T1D Stadium 3 fehlen [13].

HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A_{1c}; T1D: Typ-1-Diabetes

Quelle: Modifiziert nach JDRF [118]

Zu den Symptomen des klinisch manifesten T1D gehören Polydipsie (vermehrter Durst), Polyurie (häufiges Wasserlassen), Gewichtsverlust, Müdigkeit und Schwäche sowie eine Verschlechterung des Sehvermögens [59, 227]. Häufig ist eine ausgeprägte Hyperglykämie (oft Blutzuckerwerte > 300 mg/dl [$> 16,7$ mmol/l]) ein zentrales Merkmal von T1D. Sie entsteht durch den ausgeprägten Insulinmangel, sodass eine Aufnahme von Glukose in die Zellen nicht mehr möglich ist. Hyperglykämie wird bei starker Ausprägung von Ketonurie (Nachweis von Ketonkörpern im Urin) begleitet, mit oder ohne Ketoazidämie (Nachweis von Ketonkörpern im Blut) [227]. Die Entstehung vermehrter Ketonkörper kann zur Entwicklung einer DKA führen [10, 59, 107].

Die DKA ist eine akute, ernsthafte und potenziell lebensbedrohliche Stoffwechsellentgleisung infolge eines relativen oder absoluten Insulinmangels, z. B. bei einer Therapieunterbrechung oder aufgrund einer verzögerten Diagnose und Einleitung der Insulinersatztherapie [34, 35, 249]. Dieser Insulinmangel führt zur vermehrten Verstoffwechslung von Fettsäuren, wobei Ketonkörper entstehen. Die DKA kann mit oder ohne hyperosmolare Diurese (erhöhte Urinausscheidung, durch einen osmotischen Druckanstieg im Blut) auftreten und muss nicht zwangsläufig mit einer ausgeprägten Hyperglykämie einhergehen. Das Spektrum der Symptome reicht von einer milden ketoazidotischen Stoffwechsellentgleisung bis hin zur schweren diabetischen Ketoazidose, die in ein diabetisches Koma münden kann [10, 59, 107]. Die DKA ist definiert durch eine Blutglukose von > 260 mg/dl ($> 13,9$ mmol/l) und Ketonämie und/oder Ketonurie mit arteriellem pH < 7,35 oder venösem pH < 7,3, sowie Serum-Bikarbonat < 270 mg/dl (15 mmol/l) [59].

Die Erstmanifestation von T1D geht häufig – in rund einem Viertel der Fälle – mit einer DKA einher [93]. Aktuelle Daten zeigen einen Anstieg der DKA-Raten, insbesondere während der COVID-19-Pandemie [19, 27]. Die Prävention der DKA ist ein zentrales Ziel von Früherkennungsmaßnahmen, wobei die Zielsetzung der Früherkennung eines klinisch noch nicht manifestierten T1D darin besteht, eine DKA bei der Manifestation zu verhindern und gleichzeitig die Insulintherapie zum optimalen Zeitpunkt einzuleiten [58].

Die DKA kann nicht nur bei der Erstmanifestation des T1D, sondern auch im weiteren Verlauf auftreten, insbesondere bei unzureichender bzw. nicht angemessener Insulintherapie (z. B. durch schlechte Compliance der Patienten oder durch Fehlfunktionen bspw. von Insulinpumpen, die auch bei modernen Geräten weiterhin häufig auftreten, oder anderen auslösenden Faktoren wie bspw. fieberhaften Infektionen und anderen Begleiterkrankungen oder Arzneimiteleinnahe (z. B. Diuretika, Kortikosteroide) [58, 90]. Die wichtigsten Risikofaktoren für eine DKA sind niedriger sozioökonomischer Status, jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, bestimmte ethnische Zugehörigkeiten, frühere DKA-Episoden, hoher HbA_{1c}-Wert, geringe Selbstmanagementfähigkeiten, psychische Störungen, Infektionen,

somatische Komorbiditäten, Alkohol- und Drogenmissbrauch sowie weniger Interaktion mit medizinischem Fachpersonal [107, 138].

Eine DKA erfordert in der Regel eine Hospitalisierung mit Aufenthalt auf der Intensivstation, da schwere metabolische Azidose, kontinuierliche Insulininfusionen und mögliche Komplikationen eine intensive Überwachung erfordern [158]. Das Auftreten einer DKA kann sowohl mittel- als auch langfristige Auswirkungen haben. Patienten mit DKA weisen häufig eine schlechte langfristige Glykämiekontrolle auf, was das Risiko für Folgeerkrankungen wie diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie erhöht [138]. Zudem besteht ein höheres Risiko für ein Wiederauftreten der DKA und wiederholte DKA-Episoden sind mit einer höheren Sterblichkeitsrate verbunden [92].

Neben der DKA als Folge des absoluten Insulinmangels ist die Hypoglykämie das andere klinisch relevante Extrem der Blutzuckerentgleisung unter T1D. Hypoglykämien sind die Folge einer absoluten oder relativen Insulinüberdosierung, die durch Faktoren wie fehlerhafte Dosierung, verminderte Glukosezufuhr, gesteigerten Glukoseverbrauch, reduzierte endogene Glukoseproduktion, erhöhte Insulinsensitivität oder verminderte Insulinclearance bedingt sein kann [58].

Hypoglykämien zählen zu den häufigsten akuten Komplikationen bei Diabetes mellitus und stellen laut einer retrospektiven Analyse aus England die häufigste Ursache für diabetesbedingte Notfalleinweisungen bei Kindern und Erwachsenen dar [31, 58]. Eine einheitliche Definition der Hypoglykämie anhand eines festen Blutzuckerwertes ist problematisch, da die Symptomatik individuell stark variieren kann [58, 59]. Nach internationaler Übereinkunft umfasst die Definition der Hypoglykämie alle Episoden, bei denen die Plasmaglukosekonzentration so stark abgesunken ist, dass klinische Symptome auftreten [58, 59]. Nach international anerkannten Standards wird die Hypoglykämie in 3 Schweregrade unterschieden (Tabelle 3-1) [4, 12].

Während milde Hypoglykämien eigenständig durch Kohlenhydrataufnahme therapiert werden können, erfordern schwere Hypoglykämien grundsätzlich Fremdhilfe zur Behebung [58, 59]. Eine unbehandelte schwere Hypoglykämie stellt eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation dar, die bei Patienten mit T1D zu Krämpfen, Koma oder sogar zum Tod führen kann [58].

Tabelle 3-1: Hypoglykämienstufen nach ADA

Stufe	Glykämische Kriterien/Beschreibung
1	Glukose < 70 mg/dL (3,9 mmol/L) und Glukose \geq 54 mg/dL (3,0 mmol/L)
2	Glukose < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)
3	Ein schwerwiegendes Ereignis, gekennzeichnet durch veränderten mentalen und/oder physischen Zustand, das Hilfe erfordert
ADA: <i>American Diabetes Association</i>	
Quelle: [12]	

Langzeitdaten aus der Studie *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* und ihrer Nachbeobachtungsstudie *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)* zeigen, dass schwere Hypoglykämien über Jahrzehnte hinweg eine dauerhafte Herausforderung im Management des T1D darstellen. Das Risiko wird maßgeblich durch individuelle Faktoren wie frühere Hypoglykämieereignisse, niedrige HbA_{1c}-Werte und die Nutzung moderner Technologien beeinflusst [88]. Zudem zeigen Studien, dass das Risiko für schwere Hypoglykämien deutlich ansteigt, wenn kaum körpereigene Insulinproduktion (gemessen am C-Peptid) nachweisbar ist, während selbst geringe Mengen an erhaltenem C-Peptid mit einer deutlich geringeren Häufigkeit solcher Ereignisse verbunden sind [89, 116]. Daten aus der Studie DCCT/EDIC zeigen, dass bereits ein stimuliertes C-Peptid > 0,03 nmol/l mit einer deutlich geringeren Häufigkeit schwerer Hypoglykämien assoziiert ist (Gubitosi-Klug et al. 2021). Auch in der *Scottish Diabetes Research Network Type 1 Bioresource (SDRNT1BIO)* Kohorte konnte dieser Zusammenhang bestätigt werden. Die Effekte auf das Risiko schwerer Hypoglykämien waren dort bereits bei niedrigen C-Peptid-Konzentrationen (0,005–0,03 nmol/l) nachweisbar, und der Zusammenhang zeigte sich als kontinuierlich bis zur Nachweisgrenze von 3 pmol/l [116]. Dies unterstreicht die klinische Relevanz selbst minimaler Restfunktion der β -Zellen.

Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren

Die Entwicklung von T1D wird durch eine Kombination von genetischen und Umweltfaktoren beeinflusst, wobei die genetische Prädisposition das Grundrisiko bestimmt und Umweltfaktoren die Erkrankung auslösen oder ihre Progression beschleunigen können [148, 238].

Genetische Prädisposition

Die Prävalenz des manifesten T1D in der Allgemeinbevölkerung liegt bei etwa 0,4 %; jedoch ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei familiärer Vorbelastung um das 2–15 fache erhöht [61, 148, 178, 190, 260]. Geschwister von Patienten mit T1D haben ein Risiko von etwa 6–7 %, während es bei eineiigen Zwillingen bis zu 70 % betragen kann [190]. Das Risiko für T1D ist bei Kindern von Müttern mit der Erkrankung mit 1,3–4 % geringer als bei Kindern von Vätern mit der Erkrankung, bei denen es bei 6–9 % liegt [50]. Dieser Unterschied im T1D-Risiko besteht jedoch nur in der frühen Kindheit und gleicht sich mit zunehmendem Alter aus [58].

Grundsätzlich liegt jedoch bei mindestens 85 % der Kinder, die T1D entwickeln, keine familiäre Vorbelastung vor [50, 58].

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) haben über 60 genetische Varianten identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von T1D in Verbindung stehen [20, 23]. Die Humanen Leukozytenantigen (HLA)-Gene (z. B. HLA-DR3, HLA-DR4) tragen zu 50–60 % des genetischen Risikos bei, da sie die Bindung von antigenen Peptiden an HLA-Proteine und die Antigenpräsentation gegenüber T-Zellen beeinflussen. Neben der HLA-Region weist das Insulin-Gen (INS) die stärkste Assoziation mit T1D auf [190]. Weitere bedeutende Gene sind Protein-Tyrosin-Phosphatase, nicht-rezeptorartig Typ 22 (*Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 22*; PTPN22), Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4*; CTLA4) und Interleukin-2-Rezeptor Alpha (IL2RA) [181, 190].

Umweltfaktoren

Neben genetischen Faktoren spielen auch Umweltfaktoren eine zentrale Rolle in der Entstehung des T1D. Einer oder mehrere dieser Einflüsse können dazu beitragen, dass Bestandteile der β -Zellen als Autoantigene erkannt werden, die vom Immunsystem fälschlicherweise als fremd angesehen werden, was zu einem Autoimmunangriff führt [82]. Zu diesen Umweltfaktoren gehören perinatale Faktoren, infektiöse und immunologische Trigger und Ernährungsfaktoren [230, 238]. Auch Umweltgifte und regionale Unterschiede – wie eine höhere Prävalenz in nördlichen Ländern – scheinen eine Rolle zu spielen [83, 96, 230]. Zudem spielt das Darmmikrobiom eine potenzielle Rolle, indem Umweltfaktoren das Mikrobiom und dessen Wechselwirkungen mit dem Immunsystem verändern [253].

Ein möglicher protektiver Faktor ist Vitamin D. Der gebündelte saisonale Beginn von T1D und der umgekehrt korrelierte Zusammenhang zwischen den monatlichen Sonnenstunden und der Inzidenz von T1D deuten darauf hin, dass der Vitamin-D-Spiegel das Risiko für T1D beeinflusst [82, 238].

Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung des T1D beruht auf einem komplexen Zusammenspiel aus Genetik und Umweltfaktoren, die als Triggermechanismen der autoimmunen Reaktion wirken können (siehe Abschnitt Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren).

Die Pathogenese des T1D ist geprägt durch eine autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas (Abbildung 3-2). Zu Beginn nehmen Makrophagen und dendritische Zellen β -Zell-Antigene auf und verarbeiten diese. Anschließend migrieren sie als antigenpräsentierende Zellen (APZ) zum nächstgelegenen Lymphknoten des Pankreas und präsentieren die prozessierten β -Zell-Antigene über Klasse-I- und -II-Haupthistokompatibilitätskomplexe (*Major Histocompatibility Complex* [MHC]) auf ihrer Oberfläche. So aktivieren sie autoreaktive Differenzierungscluster (*Cluster of Differentiation* [CD])4-positive T-Helfer-Zellen (CD4+ Th-Zellen), die der Negativ-Selektion bei ihrer Reifung im Thymus entgangen sind [162, 244].

Die aktivierten autoreaktiven Th-Zellen differenzieren zu Th1-Zellen, die entzündungsfördernde Zytokine produzieren [100]. Diese Th1-Zellen stimulieren wiederum autoreaktive CD8-positive zytotoxische T-Zellen (CD8+ Tc-Zellen), die nach Einwanderung in die Langerhans'schen Inseln die β -Zellen zerstören [15]. Zudem spielen autoreaktive B-Zellen eine Rolle indem sie, stimuliert von den Th1-Zellen, Autoantikörper gegen β -Zellstrukturen produzieren [8, 59, 182].

Unter normalen Bedingungen regulieren regulatorische T-Zellen (Treg) die periphere autoreaktive Immunantwort und vermeiden die Aktivierung autoreaktiver T-Zellen in der Peripherie. Bei T1D ist die Funktion der Treg jedoch gestört, sodass die Selbsttoleranz verloren geht und dadurch die β -Zellen nicht mehr geschützt sind [39].

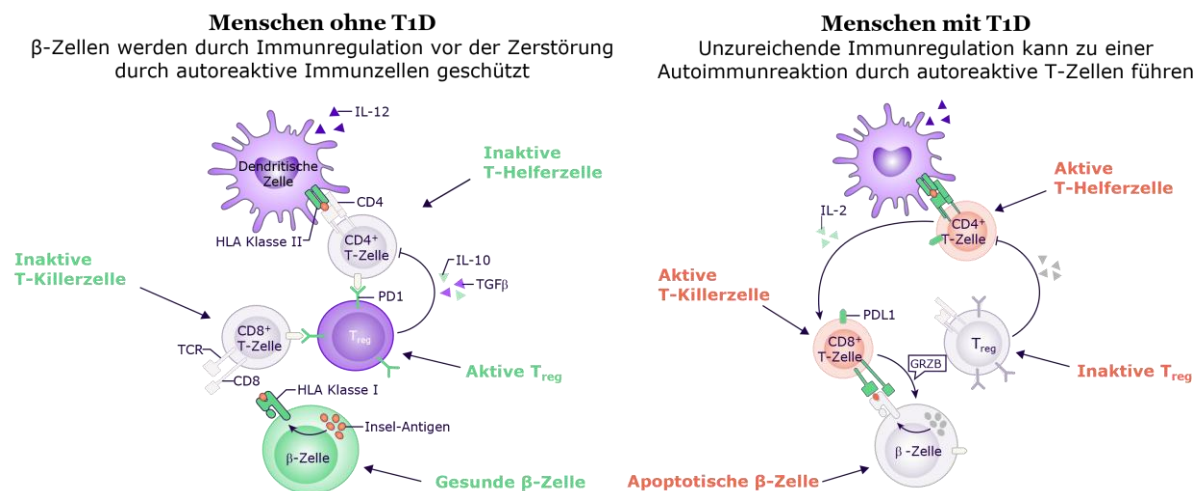


Abbildung 3-2: Autoimmunität bei T1D. Vergleich zwischen Stoffwechsel-gesunden Menschen und Menschen mit T1D.

CD: Differenzierungscluster (*Cluster of Differentiation*); GRZB: Granzym B; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; PD1: Programmierter Zelltod-Rezeptor 1 (*Programmed Cell Death Protein 1*); PDL1: Programmierter Zelltod-Rezeptor-1-Ligand (*Programmed Death-Ligand 1*); T1D: Typ-1-Diabetes; TCR: T-Zell-Rezeptor (*T Cell Receptor*); TGF β : Transformierender Wachstumsfaktor β (*Transforming Growth Factor β*); Treg: regulatorische T-Zellen (*Regulatory T Cells*).

Modifiziert aus [198].

Der fortschreitende Verlust der β -Zellmasse führt zu abnehmender Insulinproduktion, was schließlich zu Dys- und Hyperglykämie führt. Der Anstieg des Blutzuckerspiegels in den hyperglykämischen Bereich macht die Zufuhr von exogenem Insulin erforderlich [200].

C-Peptid

In den β -Zellen der Langerhans-Inseln im Pankreas wird Proinsulin in Insulin und C-Peptid aufgespalten. Bei der endokrinen Sekretion werden C-Peptid und Insulin im gleichen Verhältnis (äquimolar, d. h. im Verhältnis 1:1) freigesetzt [242]. Somit korreliert die Konzentration des

C-Peptids direkt mit dem endogenen Insulinspiegel und sinkende C-Peptidwerte spiegeln eine Verschlechterung der β -Zellfunktion wider. Da exogen zugeführtes Insulin kein C-Peptid mit sich bringt, ist C-Peptid ein direkter Marker für die endogene Insulinproduktion und lässt sich dank seiner gegenüber Insulin höheren Stabilität besonders zuverlässig bestimmen [135, 255].

C-Peptid hat sich als sensibler und klinisch validierter Biomarker zur Beurteilung der endogenen Insulinproduktion und der β -Zellfunktion bei Personen mit T1D etabliert [117, 135, 161, 175]. Es gilt dabei als das bevorzugte, quantitative und validierte Maß zur Einschätzung der β -Zellfunktion [76, 117, 135, 149]. Bei gesunden Personen im nüchternen Zustand liegt die C-Peptid-Plasmakonzentration bei 0,3–0,6 nmol/l und steigt nach einer Mahlzeit auf 1–3 nmol/l an [117, 255].

Zur Beurteilung der endogenen Insulinproduktion stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Dazu gehören die nüchtern gemessene C-Peptid-Plasmakonzentration, das stimulierte C-Peptid nach standardisierten Provokationstests wie z. B. dem Glukagon-Stimulationstest (*Glucagon Stimulation Test*, GST), einem Mischmahlzeit-Toleranztest (*Mixed Meal Tolerance Test*, MMTT) oder einem OGTT, sowie das Urin-C-Peptid-Kreatinin-Verhältnis [135].

Ein stimulierter C-Peptid-Wert von $\geq 0,2$ nmol/l gilt als Indikator für eine klinisch relevante Restfunktion der β -Zellen, die ausreicht, um die Blutzuckereinstellung positiv zu beeinflussen [112, 135]. Werte Unterhalb dieses Schwellenwerts prognostizieren hingegen einen zukünftigen Insulinbedarf, bei dem eine intensiviertere Therapie nachweislich effektiv ist. Ein nüchtern gemessener C-Peptid-Wert von $< 0,25$ nmol/l stellt ebenfalls einen Marker für einen wahrscheinlichen zukünftigen Insulinbedarf dar. [135] Basierend auf Ergebnissen kontinuierlicher Glukosemessungen konnte gezeigt werden, dass höhere C-Peptid-Werte positiv mit einer verlängerten Zeit im glykämischen Zielbereich assoziiert sind [193].

Die Rolle des C-Peptids bei der Beurteilung der endogenen Insulinproduktion und der Überwachung des T1D-Krankheitsverlaufs wird durch mehrere bedeutende große bevölkerungsbasierte Kohortenstudien gestützt. Bereits die richtungsweisende Studie DCCT und ihre Nachbeobachtungsstudie EDIC haben gezeigt, dass höhere C-Peptidwerte bei klinischer Manifestation, insbesondere, wenn diese auch nach Baseline erhalten blieben, mit einer besseren Stoffwechselkontrolle und einem geringeren Komplikationsrisiko einhergingen [54, 225]. Bei 12,4 % der Patienten aus der DCCT/EDIC-Kohorte mit einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 35 Jahren ließ sich eine nachweisbare C-Peptid-Konzentration ($> 0,003$ nmol/l) feststellen [89]. Patienten mit $\geq 0,2$ nmol/l zeigten eine bis zu 58 % niedrigere Retinopathie-Inzidenz, mit einer Risikoreduktion von 79 % bei fortgeschrittener Retinopathie [129]. C-Peptid Werte $> 0,03$ nmol/l waren, wie zuvor beschrieben, mit einer signifikant geringeren Rate schwerer Hypoglykämien verbunden [89]. Werte ab 0,04 nmol/l waren mit reduzierter Nephro- und Retinopathie assoziiert [225]. Ergänzend zeigte eine aktuelle Studie aus Finnland, dass Restmengen zirkulierenden C-Peptids von $> 0,02$ nmol/l mit einem günstigeren Komplikationsprofil einhergingen und mit einem signifikant reduzierten Risiko für Hypertonie, Nephropathie und Retinopathie assoziiert waren [97]. Zusätzliche Evidenz zur klinischen Relevanz liefert eine Studie auf Basis der SDRNT1BIO-Kohorte, die zeigte, dass

bereits geringe Restmengen von C-Peptid ($\geq 0,030$ nmol/l) mit einem signifikant geringeren Risiko für schwere Hypoglykämien, DKA und Retinopathie assoziiert waren [116, 157]. Zusammengenommen zeigen diese Studien die klinische Bedeutung selbst sehr niedriger nachweisbarer C-Peptid-Werte im Langzeitverlauf von T1D sowohl für die glykämische Kontrolle als auch das Risiko diabetischer Komplikationen.

Insgesamt zeigte sich, dass der C-Peptid-Wert nicht nur der prädiktiven Abschätzung zukünftiger Therapiebedürftigkeit, sondern auch als Marker für das individuelle Risiko schwerer Komplikationen dient. In der aktuellen S3-Leitlinie der DDG gilt die Erhaltung der β -Zellfunktion als therapeutisches Ziel bei T1D. Der C-Peptid-Wert gilt hierbei als etablierter, sensitiver und klinisch validierter Parameter zur Verlaufskontrolle und Risikostratifizierung [59].

Prognose und Verlauf der Erkrankung

Prognose für die Entwicklung eines klinisch manifesten T1D

Langzeitstudien zeigen, dass das Vorhandensein von 2 oder mehr Inselautoantikörpern ein zuverlässiger Prädiktor für klinisch manifesten T1D ist [29, 259]. Die Progression schreitet schneller voran bei Kindern unter 3 Jahren, bei Personen mit dem HLA-Genotyp DR3/DR4-DQ8, sowie bei Mädchen [259]. Zudem ist das Vorhandensein von IA-2A ein Prädiktor für raschere Progression des T1D, unabhängig von der Anzahl der Inselautoantikörper und unabhängig vom Stadium des präsymptomatischen T1D [212].

Die Progression zu klinisch manifestem T1D in Stadium 3 nach 10 Jahren betrug bei Kindern mit mehreren Inselautoantikörpern 69,7 %, bei Kindern mit einem einzelnen Inselautoantikörper 14,5 % und bei Kindern ohne Inselautoantikörper 0,4 % [259]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie von Couper et al. [50], in der gezeigt wurde, dass die Mehrheit der Kinder mit 2 oder mehr Inselautoantikörpern innerhalb von 15 Jahren einen klinisch manifesten T1D entwickelte. Im Vergleich dazu liegt die Rate bei Kindern mit nur 1 Inselautoantikörper bei etwa 10 %. Über 90 % der Kinder, die vor der Pubertät T1D entwickeln, hatten bis zum Alter von 5 Jahren nachweisbare Inselautoantikörper [50].

Prognose im Stadium 1

Das 5-Jahres-Risiko für die klinische Manifestation der Erkrankung liegt bei ca. 44 %, das 10-Jahres-Risiko bei ca. 70 % und das Lebenszeitrisko bei nahezu 100 % [112].

Prognose im Stadium 2

Das 5-Jahres-Risiko für die klinische Manifestation der Erkrankung bei Erreichen dieses Stadiums liegt bei ca. 75 % und das Lebenszeitrisko bei nahezu 100 % [112].

Prognose von Begleiterkrankungen im Verlauf des klinisch manifesten T1D

Langzeit-Komplikationen

Die Langzeitprognose bei T1D wird maßgeblich durch die Qualität der glykämischen Kontrolle bestimmt. Als etablierter Surrogatmarker dient der HbA_{1c}-Wert, der eng mit dem Risiko für

chronische Folgeerkrankungen korreliert. Ein höherer HbA_{1c}-Wert ist ein unabhängiger Risikofaktor für chronische Komplikationen wie diabetische Retinopathie (Erblindungsrisiko), Nephropathie (Niereninsuffizienz, Dialyse) und Neuropathie (Schmerzen, Amputationsrisiko, Magenentleerungsstörungen und andere motorische Störungen) [151]. Auch kardiovaskuläre Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall zählen zu den relevanten Langzeitfolgen einer dauerhaft schlechten glykämischen Kontrolle [231]. Gemäß der S3-Leitlinie der DDG wird ein HbA_{1c} < 7 % (53 mmol/mol) empfohlen, um Komplikationen zu minimieren. Insbesondere im HbA_{1c}-Bereich von > 9 % (> 75 mmol/mol) ist eine Reduktion entscheidend für die Verbesserung der Prognose [59].

Wie zuvor erläutert korreliert der C-Peptid-Spiegel mit günstigeren klinischen Ergebnissen, einschließlich einer Reduktion von Hypoglykämien, DKA, Nephropathie und Retinopathie bei höheren C-Peptid-Spiegeln [89, 116, 175]. Die DKA, die sowohl bei Erstmanifestation als auch im weiteren Krankheitsverlauf auftreten kann, zählt zu den wichtigsten akuten Komplikationen des T1D, da sie potenziell lebensbedrohlich verläuft [92]. Schwere Hypoglykämien stellen eine weitere häufige akute Komplikation dar, die über die gesamte Krankheitsdauer hinweg eine dauerhafte Herausforderung bleiben und ebenfalls potenziell lebensbedrohlich verlaufen [59, 88].

Komorbiditäten

Komorbiditäten spielen eine zentrale Rolle im Krankheitsverlauf, da sie die gesundheitlichen Risiken weiter verstärken. Besonders relevant sind Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, Zöliakie oder Morbus Addison als häufige Komorbiditäten [59, 134, 257]. Diese beeinflussen den langfristigen Verlauf und die Lebensqualität [183, 201]. Etwa 90 % der Menschen, bei denen T1D und andere Autoimmunerkrankungen vorliegen, sind von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen betroffen und etwa 20 % der Kinder mit T1D weisen bei Beginn des manifesten T1D Schilddrüsenautoantikörper auf [183].

Patienten mit T1D haben ein erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen, wie Depressionen, Angststörungen, kognitive Beeinträchtigungen und Essstörungen. Diese Komorbiditäten wirken sich negativ auf die Stoffwechselkontrolle aus und begünstigen mikro- und makrovaskuläre Komplikationen [1, 101]. Bei Kindern und Jugendlichen mit T1D kann es zudem zu entwicklungsbezogenen Komorbiditäten wie Wachstumsverzögerungen und Pubertätsstörungen kommen [75]. Die S3-Leitlinie der DDG betont die Bedeutung einer ganzheitlichen Versorgung, die psychische Gesundheit und Lebensqualität einbezieht, als zentralen Bestandteil einer erfolgreichen Diabetesversorgung [58].

Verlauf des T1D

Der Verlauf von T1D ist durch einen progressiven Verlust der β -Zellfunktion und damit verbundene abnehmende Insulinproduktion gekennzeichnet (Vgl. Abschnitt Klinisches Erscheinungsbild und Stadien des T1D). Diese Prozesse beginnen oft Jahre vor der klinischen Diagnose und beschleunigen sich nach Krankheitsmanifestation [213]. Der Verlust der Insulinsekretion kann noch Jahre nach der klinischen Diagnose andauern, bis wenig oder keine

Insulinsekretion mehr vorhanden ist. Allerdings ist manchmal auch nach 30 Jahren noch eine minimale Insulinsekretion (C-Peptid-Spiegel von 0,001–0,03 nmol/l) messbar [173, 174].

Wie zuvor beschrieben, hat das Ausmaß der verbleibenden β -Zellreserve einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Eine teilweise erhaltene Insulinproduktion erleichtert die Glykämiekontrolle und reduziert das Risiko für akute Komplikationen [116, 129, 132, 173]. Eine Verzögerung der klinischen T1D-Manifestation kann sich positiv auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität auswirken, da sie die Phase mit erhaltener endogener Insulinsekretion verlängert und dadurch eine erleichterte Stoffwechselkontrolle über einen längeren Zeitraum ermöglicht [152].

Der Rückgang des C-Peptids und somit der endogenen Insulinproduktion verläuft in 2 klar abgegrenzten Phasen [209]. Nach der klinischen Manifestation kommt es zunächst zu einer exponentiellen Abnahme über eine Periode von 7 Jahren, gefolgt von einer stabilen Periode, in der die C-Peptid-Werte nicht weiter sinken [209]. Daten deuten zudem darauf hin, dass die Rate des Rückgangs bei Kindern im Mittel schneller erfolgt und bei Erwachsenen langsamer ist [84].

Bei einigen Patienten kommt es nach klinischer Manifestation des T1D durch die beginnende Insulinbehandlung zu einer vorübergehenden teilweisen Remissionsphase (*Partial Remission Phase; Honeymoon Phase*). In dieser Phase stabilisiert sich der Stoffwechsel und der Insulinbedarf sinkt vorübergehend. Ursache hierfür ist eine teilweise Erholung der β -Zellen von der Glukotoxizität, die zu erhöhter Insulinsekretion und verbesserter peripherer Insulinsensitivität führt. [5, 143, 209]

Früherkennung und Diagnose

Die von Insel et al. [112] eingeführte Stadieneinteilung erlaubt die Klassifizierung des T1D schon in präsymptomatischen Stadien mittels Früherkennung durch Inselautoantikörperbestimmung, bevor Symptome wie Polydipsie, Polyurie, starke Müdigkeit, verschwommenes Sehen oder Gewichtsabnahme sichtbar werden. Zentral für die Früherkennung ist, dass die Patienten den zuvor beschriebenen Stadien des T1D zugeordnet werden können (Tabelle 3-2) und die Progression ihres T1D in entsprechenden Zeitabständen überwacht wird [59, 112].

Durch Früherkennung kann präsymptomatischer T1D bereits in den Stadien 1 und 2 des T1D diagnostiziert werden. Dies ermöglicht die Identifikation und Überwachung von Patienten in Stadien, in denen ihre β -Zellfunktion noch ausreicht, um den Blutzucker im normo- bzw. dysglykämischen Bereich zu halten, so dass der HbA_{1c}-Wert niedriger ist als zum Zeitpunkt des klinisch manifestierten T1D [21, 59, 128, 145, 223]. Zudem kann durch das anschließende Monitoring des Stoffwechsels und begleitende Aufklärung eine schwerwiegende DKA besser vermieden werden [68, 99]. Ziel der Früherkennung ist es, den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Insulintherapie zu finden sowie die Verhinderung einer DKA bei Manifestation [58].

Für Therapien, die auf eine Verzögerung der Krankheitsprogression abzielen, ist die Früherkennung des T1D von besonderer Bedeutung. Diese Therapien können den Verlust der

β -Zellfunktion verlangsamen und so den Übergang von T1D Stadium 2 in T1D Stadium 3 hinauszögern, indem sie länger eine höhere endogene Insulinproduktion ermöglichen.

In einer schwedischen Screening-Follow-Up-Studie konnte gezeigt werden, dass Kinder, bei denen durch ein genetisches Screening ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines T1D frühzeitig erkannt wurde, zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose seltener eine DKA aufwiesen und bessere HbA_{1c}-Spiegel hatten als Kinder ohne vorheriges Screening. Die HbA_{1c}-Werte blieben bis zu 5 Jahre auf einem besseren Niveau. [146, 163]. Da HbA_{1c}-Werte sich am stärksten in den ersten Jahren nach der Diagnose ändern (zumeist stiegen sie an) und sich dann stabilisieren [172], kann spekuliert werden, dass der niedrigere HbA_{1c}-Spiegel zum Zeitpunkt der Diagnose offenbar durch die frühzeitige Behandlung auch längerfristig auf einem besseren Niveau gehalten werden konnte.

Inselautoantikörper, die als Marker der Autoimmunität nachweisbar sind, sind Glutamat-Decarboxylase (GAD65)-Antikörper, Insulin-Autoantikörper (IAA), Insulinom-assoziiertes Antigen-2 (IA-2)-Antikörper und Zinktransporter-8 (ZnT8)-Antikörper. Der Inselzellantikörper (*Islet Cell Antibody*; ICA) wird aufgrund der trotz Standardisierung bestehenden Variabilität des Tests klinisch nicht mehr verwendet [26].

In Deutschland wird aktuell keine universelle Früherkennung auf T1D in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt. Diese wird zurzeit nur in bestehenden Früherkennungs-Programmen wie der Fr1da-Studie durchgeführt. Bundesweit gibt es für Familienangehörige von Personen mit T1D, d. h. Verwandte 1. und 2. Grades, die Möglichkeit, an der Studie Fr1da für Verwandte teilzunehmen [113]. Die S3-Leitlinie der DDG für Kinder und Jugendliche beschreibt, dass eine anlassbezogene Früherkennung bei bestimmten Risikogruppen, wie Verwandte von Menschen mit T1D, insbesondere Verwandte 1. Grades oder Kinder und Jugendlichen mit weiteren Autoimmunerkrankungen bei entsprechenden klinischen Hinweisen oder Laborauffälligkeiten sinnvoll sein kann [58].

Die Diagnosemethoden für präsymptomatischen T1D basieren auf verschiedenen Glykämie-Tests sowie der Bestimmung von Inselautoantikörpern, die Hinweise auf eine gestörte Glukoseregulation und β -Zell-Autoimmunität liefern (Tabelle 3-2) [58, 59]. Im Rahmen der Glykämie-Diagnostik werden insbesondere die Nüchternplasmaglukose, die 2-h-PG nach einem OGTT und der HbA_{1c}-Wert herangezogen.

Tabelle 3-2: Charakteristika und Diagnostische Kriterien der 3 Stadien des T1D

T1D	Stadium 1 (ICD-10 Code R76.80)	Stadium 2 (ICD-10 Code R73.00)	Stadium 3 (ICD-10 Code E10.-)
Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Autoimmunität • Normoglykämie • Präsymptomatisch 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Autoimmunität • Dysglykämie • Präsymptomatisch 	<ul style="list-style-type: none"> • Insel-Autoimmunität • Hyperglykämie • Symptomatisch
Diagnostische Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 Insel-autoantikörper • Keine IFG oder IGT 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 Inselauto-antikörper • Dysglykämie: IFG und/oder IGT • NPG 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) • 2-h-PG 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l) • HbA_{1c} 5,7–6,4 % (39–47 mmol/mol) oder ≥ 10 % Anstieg des HbA_{1c} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inselauto-antikörper können nicht mehr nachweisbar sein • Diabetes diagnostiziert über die Standardkriterien^a

a: Gemäß S3-Leitlinie der DDG ist T1D charakterisiert durch eine Hyperglykämie entsprechend der Glukosekriterien für einen Diabetes gemäß ADA [9], Evidenzklasse IV. Diese beinhalten: (1) Nüchtern-Plasmaglukose ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) nach mindestens 8 Stunden ohne Kalorienzufuhr, (2) 2-Stunden-PG ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) im OGTT mit 75 g Glukose gemäß WHO-Standard, (3) HbA_{1c} $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) bei Anwendung einer NGSP-zertifizierten und auf den DCCT-Standard kalibrierten Methode oder (4) Gelegenheits-Plasmaglukose ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) bei Vorliegen klassischer Symptome einer Hyperglykämie.

2-h-PG: 2-Stunden-Plasmaglukose; ADA: *American Diabetes Association*; DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*; DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; IFG: gestörte Nüchternplasmaglukose (*Impaired Fasting Glucose*); IGT: gestörte Glukosetoleranz (*Impaired Glucose Tolerance*); NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*; NPG: Nüchternplasmaglukose; OGTT: Orale Glukose-Toleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes; WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation*)

Quelle: [59]

Abgrenzung zu anderen Diabetesformen

Typ-2-Diabetes

Anders als Typ-2-Diabetes (T2D), der hauptsächlich durch Insulinresistenz und relativen Insulinmangel entsteht und sich meist bei Erwachsenen aufgrund von ungesundem Lebensstil und Übergewicht schleichend entwickelt, entsteht T1D durch einen autoimmunen Prozess und manifestiert sich in der Regel in kurzer Zeit, vor allem im Kindes- und Jugendalter [124, 136, 213]. Da die Hälfte aller neuen Fälle von T1D inzwischen bei Erwachsenen diagnostiziert wird und die Diagnostik von T1D bei Erwachsenen komplex ist, treten Fehldiagnosen, häufig als T2D, bei fast 40 % der Betroffenen auf [232]. Die klinischen Kriterien zur Unterscheidung von T1D und T2D sind bei Erwachsenen oft nicht zuverlässig, weil Symptome überlappen und der Krankheitsverlauf von T1D langsamer sein kann [232]. Im Gegensatz zum typischen kindlichen Beginn des T1D ist der Verlauf hin zu einem schweren Insulinmangel und damit die klinische Präsentation bei Erwachsenen variabel [232]. Zudem können Erwachsene mit T1D

Lebensstilfaktoren haben, die typischerweise mit T2D in Verbindung gebracht werden, und die Tests auf Autoimmunmarker, die T1D bestätigen, werden bei Erwachsenen nicht immer routinemäßig durchgeführt [59, 232, 233].

Latenter Autoimmun-Diabetes bei Erwachsenen

Laut S3-Leitlinie schließt die Definition des T1D auch Patienten mit Latenter Autoimmun-Diabetes bei Erwachsenen (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*; LADA) ein [59]. Patienten dieser Gruppe werden häufig erst mit T2D diagnostiziert und oft erst viele Jahre später aufgrund eines positiven Insel-autoantikörper-Tests als LADA reklassifiziert. LADA tritt etwa 3-mal häufiger bei Menschen mittleren Alters auf als klassischer T1D. Die Definition von LADA unterliegt anhaltenden Debatten, da es sich um ein Mischbild innerhalb des autoimmunen Spektrums handelt, das sich sowohl vom klassischen T1D als auch vom hybriden Doublediabetes (Personen mit T1D die zusätzlich die für T2D typische Insulinresistenz entwickeln) abgrenzt. Vor diesem Hintergrund wird auch infrage gestellt, ob der Begriff LADA überhaupt als diagnostischer Begriff verwendet werden sollte. [213, 227]

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulationen des vorliegenden Dossiers umfasst Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2.

Art und Größe der Zielpopulation werden in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Krankheitslast

Ohne Behandlung führt der im Verlauf des T1D fortschreitende Insulinmangel zu Dysglykämie, Hyperglykämie und langfristig zu schwerwiegenden Komplikationen wie diabetischer Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, kardiovaskulären Erkrankungen sowie vorzeitigem Tod [94, 127, 213]. Betroffene sind lebenslang auf eine externe Insulinzufuhr angewiesen [238]. Sowohl die Lebensqualität als auch die Lebenserwartung der Betroffenen wird durch die Erkrankung vermindert [33, 142, 170, 188, 235].

Menschen mit T1D haben ein erhöhtes Risiko bezüglich Mortalität und kardiovaskulärer Erkrankungen, sogar wenn Risikofaktoren ausreichend behandelt werden und im Zielbereich erscheinen [187].

Die Lebenserwartung von Menschen mit T1D ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung trotz fortschreitender Therapieoptionen noch immer reduziert [94, 127, 137, 186, 188]. Bei Betroffenen mit T1D ist die Mortalität um den Faktor 2–8 erhöht [137, 186]. In einer schwedischen Registerstudie hatten Menschen mit T1D mit einem $HbA_{1c} \leq 6,9\%$ im Vergleich zu Personen in der Kontrollgruppe bereits ein etwa doppelt so hohes Risiko für Tod jeglicher Ursache oder durch kardiovaskuläre Erkrankungen, welches mit steigendem HbA_{1c} noch deutlich ansteigt: es zeigt sich bei einem $HbA_{1c} \geq 9,7\%$ ein 8,51-faches Risiko für Tod jeglicher Ursache und ein 10,46-faches Risiko für Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen [137]. Dies ist auch reflektiert in einer schottischen Kohorte, bei der die Lebenserwartung im Alter von 20 Jahren bei Menschen mit T1D um 12 Jahre reduziert war [142].

Daher wird ein aggressives Management von kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen, besonders im Alter über 40 Jahren oder wenn es bereits Hinweise auf mikrovaskuläre Komplikationen gibt [72]. Dabei muss beachtet werden, dass der Einsatz wichtiger kardioprotektiver Medikamentengruppen wie SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten in der Therapie von T1D-Patienten nicht zugelassen ist und ebenso in Leitlinien aufgrund des deutlich erhöhten Risikos schwerer Nebenwirkungen (insbesondere DKA) nicht empfohlen wird [12, 58, 59]. T1D-Patienten im Stadium 3 haben ein ähnlich hohes kardiovaskuläres Risiko wie T2D-Patienten, es stehen ihnen aber weniger medikamentöse Optionen, dieses zu senken. Zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos stehen nur die traditionellen Maßnahmen zur Verfügung, z. B. strikte Glykämiekontrolle (Insulintherapie), Blutdruckeinstellung, Statine zur Cholesterinsenkung, und Lebensstiländerungen [12, 58, 59, 153]. Trotz dieser Maßnahmen bleibt das höhere Restrisiko oft bestehen [137]. Für eine Reduktion des Risikos ist die Prävention des Stadium 3, also das Hinauszögern des Übertritts in den klinisch manifesten T1D, ein wichtiges Mittel.

Die Manifestation des T1D kann in jungen Lebensjahren, jedoch auch erst im späteren Lebensalter erfolgen [59]. Die Mehrheit der Neuerkrankungen tritt mit 57 % bei Erwachsenen auf, während 43 % im Kindesalter auftreten [86, 136, 216]. Das Alter bei Manifestation von symptomatischem T1D (Übergang von Stadium 2 in Stadium 3) hat weitreichende Konsequenzen für die Entwicklung von Komplikationen und vorzeitigem Tod (siehe Abbildung 3-3) [188]. Je früher im Leben die klinische Manifestation des T1D Stadium 3 stattfindet, desto gravierender ist die Reduktion der Lebenserwartung [188].

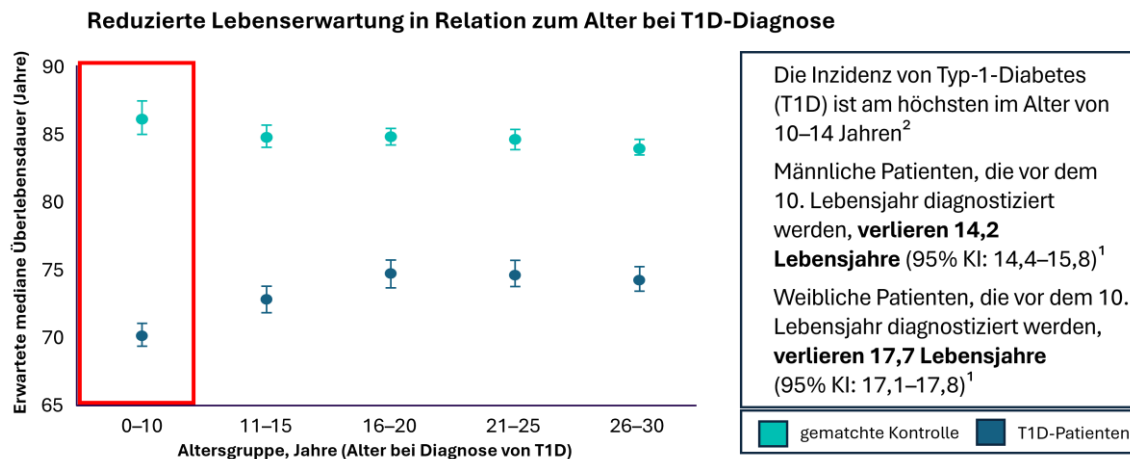


Abbildung 3-3. Reduzierte Lebenserwartung in Relation zum Alter bei T1D-Diagnose.

1: [188]; 2: [199];

KI: Konfidenzintervall; T1D: Typ-1-Diabetes.

Eigene Darstellung von Sanofi nach [188, 199].

Generell wird der T1D derzeit meist erst bei Eintritt ins Stadium 3 und dem Auftreten diabetischer Symptome diagnostiziert. Ein großer Anteil (15–56 % in Europa, 21 % in Deutschland) der Patienten erleidet zum Diagnosezeitpunkt eine DKA, die lebensbedrohlich sein kann [25, 28, 48, 87]. Eine unverzügliche Therapie ist bei Personen mit T1D nötig, um die glykämische Kontrolle sicherzustellen und das DKA-assoziierte Mortalitätsrisiko zu minimieren [28, 87].

DKA entsteht, wenn körpereigenes Insulin nicht ausreichend produziert wird und dadurch die metabolische Kontrolle entgleist. Sie ist eine schwerwiegende Komplikation die mittelfristig zu irreversiblen Änderungen im sich entwickelnden kindlichen Gehirn und neurokognitiven Problemen führt, insbesondere bei Kindern im jungen Alter [40, 80, 81, 251]. Langzeiteffekte von DKA-Episoden beinhalten neurokognitive Defizite und eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle. Diese ziehen erhöhte Morbiditäts- und Komplikationsrisiken nach sich, inkl. mikrovaskuläre Komplikationen (Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) und makrovaskuläre Komplikationen (Herzerkrankungen, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes-Fuß) [7, 52, 63]. DKA verursacht Kosten durch Notfallambulanz-Besuche, Hospitalisierung und Intensiv-Behandlungen und kann mit späteren Gesundheitsausgaben assoziiert werden [106, 192]. Studien berechnen die jährlichen DKA-assoziierten Exzesskosten basierend auf Daten der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) des Jahres 2007 auf 3.605 € pro Patient für Patienten mit einer DKA-Episode und 7.398 € für Patienten mit 2 oder mehr DKA-Episoden [18, 110, 120]. Aus einer aktuellen Kassendatenanalyse basierend auf Daten der BARMER der Jahre 2018 bis 2020 geht hervor, dass 16,5 % der Personen mit T1D bei Manifestation eine DKA-Episode erlitten [240]. Bei länger andauernder Erkrankung nimmt die jährliche Zahl der DKA-Episoden stark ab (4,4 % im 1. Jahr, 3,3 % im 2. Jahr der manifesten Erkrankung) und damit auch die DKA-assoziierten Kosten. Bei Manifestation der T1D-Erkrankung fallen pro Patient 5.019,11 € für Hospitalisierungen, welche häufig mit DKA-Episoden assoziiert sind, an. Diese jährlichen Kosten nehmen bei andauernder Erkrankung stark

ab (1.288,78 € im 1. Jahr, 1.008,38 € im 2. Jahr der manifesten Erkrankung). Eine Vermeidung von DKA-Episoden bei Manifestation des Stadium 3 des T1D könnte somit die jährlichen DKA-assoziierten Kosten deutlich verringern.

Kinder und Jugendliche mit T1D haben zudem ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen, Essstörungen oder neurologische Entwicklungsstörungen, wie z. B. die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [38, 65, 125]. Folgen von psychiatrischen Erkrankungen auf das T1D-Management schließen weniger gute glykämische Kontrolle, ein höheres Risiko für diabetische Komplikationen und vorzeitigen Tod ein [77, 131, 140, 171, 180]. Weiterhin können weitreichende Folgen für andere Lebensbereiche entstehen, beispielsweise den Bildungserfolg, welcher Konsequenzen für viele Aspekte des Erwachsenenlebens hat [141]. ADA und *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) empfehlen daher regelmäßiges Screening nach psychischen Belastungen und T1D-bedingtem Leidensdruck [25, 107].

Mit dem Übertritt ins Stadium 3 des T1D kommt auf Patienten, ihre Betreuungspersonen und Angehörige eine substantielle Belastung durch das Krankheitsmanagement zu [25, 69, 228]. Hierbei sind die Belastungen von betroffenen Patienten und deren Familie auf verschiedenen Ebenen zu betrachten und umfassen nicht nur emotionale und soziale, sondern auch finanzielle Aspekte. Eltern versäumen oft ihre Arbeit oder geben sie ganz auf, um den speziellen Herausforderungen eines an T1D erkrankten Kindes gerecht werden zu können [56, 69, 121].

Über die Altersgruppen hinweg haben Menschen mit T1D eine verminderte Lebensqualität verglichen mit der Bevölkerung ohne T1D [33, 189, 214].

Auch wenn durch neuere Insuline und technische Hilfsmittel wie Real-Time-Messgeräte zur kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung (*real-time Continuous Glucose Monitoring*; rtCGM) und Insulinpumpen, sowie *open-* und *closed-loop Automated Insulin Delivery* (AID)-Systeme die T1D-Behandlung deutlich erleichtert wurde, so bleibt die Insulintherapie für Betroffene komplex, belastend und mit Risiken verbunden. Hierbei muss erwähnt werden, dass der Großteil der Menschen mit T1D auf Insulinpen- und *open-loop*-Insulinpumpentherapie eingestellt ist und der kleinste Teil mit *hybrid-closed-loop*-Systemen behandelt wird [60]. Es bleibt eine erhebliche Krankheitslast bestehen, da immer noch viele Entscheidungen im Therapiemanagement täglich oder gar stündlich getroffen werden müssen [59, 107]. Betroffene mit manuellen Insulinpumpensystemen müssen weiterhin ihre Kohlenhydrataufnahme überwachen und die Pumpe bei jeder Mahlzeit anweisen, die korrekte Insulindosis auszuschütten. Des Weiteren muss vor sportlicher Aktivität die Glukose-Zielkonzentration im Pumpensystem erhöht werden, um Hypoglykämien zu vermeiden [160, 194, 258]. In Bezug auf *hybrid-closed-loop*-Systeme stellt die Therapieanpassung bei körperlicher Aktivität eine noch größere Herausforderung dar, da es aktuell keine internationalen Leitlinien für diese Systeme zu physischer Aktivität und Sport gibt [60, 261]. Trotz technologischer Fortschritte bestehen weiterhin Restrisiken, die die Sicherheit und Effektivität dieser Systeme beeinträchtigen können. Zu den katheterassoziierten Problemen zählen die Bildung von Katheterknoten, das Abknicken der Kanüle sowie unbeabsichtigte Zugbelastungen, insbesondere wenn das Infusionsset länger als 3 Tage getragen wird [167]. Eine der häufigsten technischen

Komplikationen ist die Okklusion des Infusionssystems. Okklusionen können die Insulinzufuhr unterbrechen, was zu einer Entgleisung der glykämischen Kontrolle und im schlimmsten Fall zu einer DKA führen kann [98, 122, 167]. Ebenso kann die Detektion einer Okklusionsbedingten Hyperglykämie eine gesteigerte Insulinapplikation hervorrufen, die wiederum eine schwere Hypoglykämie verursachen kann [98, 122]. Okklusionen werden häufig nicht oder erst verzögert durch Alarmsysteme erkannt, was nicht nur ein klinisches Risiko darstellt, sondern auch das Vertrauen der Patienten in die Technologie nachhaltig mindern kann [122, 167]. Mit der Auswahl eines passenden Katheters und der richtigen Technik beim Setzen können die meisten Schwierigkeiten vermieden werden.

Therapieziele

Die Therapie des T1D zielt entsprechend der S3-Leitlinie der DDG darauf ab, die immer noch vorhandene Exzess-Mortalität gegenüber Menschen ohne T1D zu senken. Weitere wichtige übergeordnete Therapieziele sind der Erhalt von subjektiv empfundener guter Lebensqualität und von beruflicher und gesellschaftlicher Teilhabe, einschließlich barrierefreier Hilfsmittel und Technologien [59]. Insgesamt soll eine möglichst stabile Stoffwechsellage mit geringer glykämischer Variabilität erreicht werden. Dabei muss ein Therapieregime gefunden werden, bei dem die Therapiezufriedenheit und Adhärenz der Patienten an die zum Teil anspruchsvollen Anforderungen der Therapie optimal ist, denn nur dadurch kann dieses Therapieziel erreicht werden. Folge einer besseren Adhärenz ist durch die bessere Blutzuckereinstellung und Reduktion der glykämischen Variabilität die Vermeidung von Akutkomplikationen, aber auch von langfristigen Folgeerkrankungen.

Im Vordergrund der T1D-Behandlung steht einerseits die Stabilisierung der betroffenen Stoffwechselprozesse mit dem Ziel der Vermeidung von Akutkomplikationen wie Hypoglykämien, insbesondere schweren Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit bzw. erforderlicher Fremdhilfe, und der Vermeidung schwerer Hyperglykämien, insbesondere mit Ketoazidose oder Coma diabeticum. Es wird weiterhin eine Behandlung angestrebt, durch die das Auftreten von langfristigen Folgekomplikationen reduziert oder verhindert wird. Dabei handelt es sich um mikroangiopathische Schäden, die sich in Krankheitsbildern wie der diabetischen Retinopathie oder Nephropathie zeigen, und andere diabetische Folgeerkrankungen wie dem diabetischem Fußsyndrom, der diabetischen peripheren Neuropathie und kardiovaskulären Ereignissen [59]. Weiterhin wichtig ist die Optimierung weiterer prognostisch wichtiger Risikofaktoren wie Adipositas, chronische Nieren- oder Herzinsuffizienz, Raucherstatus, Bluthochdruck und Hyperlipidämie.

Bisherige Therapieoptionen

Derzeit werden Patienten mit T1D im klinischen Alltag erst im manifesten, symptomatischen T1D Stadium 3 behandelt [58, 59, 78].

Allgemeine Information und Aufklärung der Bevölkerung zur Erkennung von typischen klinischen Symptomen eines T1D bei Kindern und Jugendlichen kann zur Verminderung der diabetischen Ketoazidoserate bei Manifestation (Stadium 3) beitragen [25, 46, 59, 68, 105]. Jedoch sind Patienten in den Stadien 1 und 2 des T1D hinsichtlich typischer Diabetessymptome

noch asymptomatisch. Sie werden daher im klinischen Alltag noch nicht als an Diabetes erkrankte Patienten erkannt. Mithilfe spezifischer, bislang nur lokal verfügbarer Früherkennungsprogramme können die bereits vorhandenen diabetes-assoziierten Autoantikörper gegen die β -Zellen des Pankreas jedoch gemessen werden. Dies erlaubt die Früherkennung des T1D schon im präsymptomatischen Stadium, bevor Hyperglykämie auftritt und Symptome sichtbar werden. Es hat sich gezeigt, dass die Anzahl der Autoantikörper prädiktiv für die klinische Manifestation der Erkrankung ist [8, 58, 59].

Zentral für die Früherkennung ist, dass das Vorliegen von mindestens 2 T1D-assoziierten Autoantikörpern mit einem Lebenszeitrisko von nahezu 100 % für klinisch manifesten T1D verknüpft ist [58, 112]. Somit können Personen in den Stadien 1 und 2 bereits vor Eintreten der symptomatischen Erkrankung identifiziert werden. Erst im Stadium 3 des T1D kommt es zur Entgleisung des Glukosestoffwechsels und dem Auftreten diabetestypischer Symptomatik (Polydipsie, Polyurie, Gewichtsverlust), wodurch Patienten klinisch vorstellig werden. Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen bereits ein kontinuierlicher Behandlungsbedarf mit Insulin gegeben, um den Glukosestoffwechsel zu stabilisieren. Behandlungsempfehlungen werden in den aktuellen Leitlinien bisher nur für den klinisch manifesten, also insulinpflichtigen, T1D gegeben [58, 59, 78].

Verwandte von Patienten mit T1D haben ein erhöhtes Risiko, manifesten T1D zu entwickeln [29, 61, 148, 178, 259, 260]. Allerdings treten etwa 85 % der neuen T1D Fälle bei Menschen ohne positive Familienanamnese auf [112, 190, 222]. Es wurde kein Unterschied im Verlauf der Erkrankung mit und ohne Verwandte mit T1D beobachtet [2, 123, 139, 178, 238]. Der Früherkennung kann somit eine entscheidende Rolle in der diagnostischen und therapeutischen Führung des Diabetes zugeschrieben werden, denn sie trägt durch stadien-adaptiertes Stoffwechsel-Monitoring zur Festlegung des möglichst optimalen Zeitpunkts für den Beginn der Insulintherapie und einer verminderten DKA-Rate bei klinischer Manifestation (Stadium 3) bei [24, 99, 115, 144, 224, 241]. Dadurch werden optimale Voraussetzungen geschaffen, um die β -Zellrestfunktion und damit die endogene Insulinproduktion besser erhalten zu können.

Ungefähr die Hälfte der Eltern von Kindern mit neonatal ermitteltem erhöhtem genetischem Risiko für T1D (POInT-Studie) gaben an, sich bei dem Gedanken an das Risiko ihres Kindes für T1D ängstlich, nervös oder angespannt zu fühlen [108]. Da bestimmte Subgruppen hierfür anfälliger sind, ist ein psychologisches Screening und ggf. ein entsprechendes psychologisches Unterstützungsangebot im Rahmen von Früherkennungsmaßnahmen sinnvoll [108]. In der Fr1da-Studie waren Mütter von Kindern mit Diagnosestellung in einem Frühstadium gegenüber Müttern antikörpernegativer Kinder temporär psychisch mild bis moderat erhöht belastet, aber geringer als bei Müttern, die die Diagnose bei klinischer Manifestation erfuhren (DiMELLI-Studie). Die psychische Belastung der Mütter in der Fr1da-Studie nahm innerhalb von 12 Monaten signifikant ab auf vergleichbare Level wie in der Allgemeinbevölkerung [109].

Dennoch können T1D-Früherkennung des Inselautoantikörper-Status und Monitoring ebenso zu einer Verringerung von psychischen Belastungen bei Eltern und Kindern bzw. Betroffenen, zum Aufbau unterstützender Verhaltensweisen und zur Identifikation von Patienten, die von einer krankheitsmodulierenden Therapie profitieren könnten, beitragen [25]. Während

Antikörper und genetische Marker zwar eine gute Vorhersage und Risikokalkulation hinsichtlich der Diabetesentstehung erlauben, fehlen noch effektive Strategien zur Primärprävention [59]. Interventionen zur Verhinderung oder Verzögerung des Fortschreitens von Typ-1-Diabetes nach der Entwicklung von Inselautoantikörpern werden als Sekundärprävention eingestuft [59].

Das Eintreten eines behandlungspflichtigen T1D konnte bei Menschen im Stadium 1 oder 2 der Erkrankung vor der Einführung von Teplizumab nicht verzögert oder gar verhindert werden. Die Insulintherapie beginnt daher bei T1D-Patienten, die nicht durch Früherkennungsprogramme identifiziert und überwacht werden, üblicherweise zu einem Zeitpunkt, zu dem ihre Glykämiekontrolle bereits stark entgleist ist. Eine spätere Progression in den klinisch manifesten T1D durch länger erhaltene β -Zellfunktion sowie die durch das begleitende Monitoring mögliche Festlegung des optimalen Zeitpunktes für den Beginn der Insulintherapie kann eine bessere Prognose für den Krankheitsverlauf bedeuten. Dadurch kann die körpereigene Insulinsekretion länger erhalten werden [211]. Diese Patienten benötigen später möglicherweise niedrigere Insulindosen, um in den Bereich der glykämischen Kontrolle zu gelangen. Der T1D wäre so besser einstellbar. Die Therapie mit Teplizumab im Stadium 2, insbesondere in Verbindung mit darauffolgender Überwachung ermöglicht den Patienten so bei Manifestation des Stadium 3 einen guten Start in die Insulintherapie.

Epidemiologische Daten zeigen eine Korrelation zwischen jungem Alter bei klinischer Manifestation des T1D und einer reduzierten Lebenserwartung [188]. Des Weiteren korreliert ein junges Alter bei der T1D-Manifestation mit einem schnelleren Abfall der C-Peptid-Spiegel und damit einer schnelleren Progression des T1D [126]. Diabetische Komplikationen sind stark mit der Dauer der manifesten Erkrankung assoziiert [165]. Daher kann eine Verzögerung der Manifestation des T1D Stadium 3 auf ein späteres Lebensalter einen langfristigen positiven Einfluss auf die Krankheitslast bedeuten.

Die durch den Erhalt der β -Zellfunktion bewirkte Verzögerung der Erkrankung geht einher mit einer Verringerung der Krankheitsdauer und dem Potenzial einer Verlängerung der Stoffwechselkontrolle, und langfristig möglicherweise mit einem niedrigeren Risiko für diabetische Folgeschäden. Ein Zusammenhang zwischen erhaltener β -Zellfunktion und Vorteilen bei akuten wie langfristigen Komplikationen wurde für Patienten im Stadium 3 des T1D in mehreren klinischen Studien, inkl. den DCCT- und EDIC-Studien, gezeigt [89, 129, 225]. Mortalität und Morbidität sind bei T1D eng mit der Güte der Stoffwechseleinstellung und der β -Zellrestfunktion assoziiert [3, 130].

Durch die Verzögerung der Erkrankung und bessere Insulineigenproduktion wird eine Verlängerung der Zeitspanne ohne Risiko für Hypoglykämien erreicht, sowie eine Verlängerung der Zeitspanne ohne Hyperglykämien [3]. Längerfristig kann eine Senkung des Risikos von Sekundärkomplikationen erwartet werden [116, 142].

Des Weiteren wird durch eine Verzögerung des Übergangs von Stadium 2 zu Stadium 3 des T1D die Zeitspanne ohne die Herausforderungen einer kontinuierlichen Glykämiekontrolle und Insulintherapie verlängert. Dabei können Lebensabschnitte, in denen das Diabetesmanagement

typischerweise am schwierigsten ist, nämlich in der Kindheit, im Jugend- und frühen Erwachsenenalter, gegebenenfalls teilweise überbrückt werden [3].

Ein manifester T1D im Stadium 3 hat weitreichende Auswirkungen auf das körperliche, emotionale und soziale Wohlbefinden der Betroffenen und stellt somit eine erhebliche psychosoziale Belastung für Patienten und ihr Umfeld dar [6, 45, 64].

Kinder und Jugendliche mit T1D zeigen im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen eine signifikant niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität in allen Bereichen, einschließlich physischer, emotionaler, sozialer, familiärer und schulischer Dimensionen [119, 133]. Kinder mit T1D weisen erhöhte Ängste, Stress und Sorgen auf, vor allem im Zusammenhang mit der Erkrankung und ihrer Behandlung [6, 207]. Kinder mit T1D erleben häufiger Einschränkungen in Schule und Freizeit. Mitunter fühlen sie sich stigmatisiert oder unverstanden, was zu Isolation oder vermindertem Wohlbefinden im sozialen Umfeld führen kann, insbesondere wenn regelmäßige Glukosemessungen oder Hypoglykämien Aktivitäten unterbrechen [6]. Zusätzliche Herausforderungen ergeben sich im schulischen Umfeld, in dem Eltern häufig über unzureichende Unterstützung und fehlende Kenntnisse des Schulpersonals im Umgang mit T1D berichten [57]. Betreuungspersonen (insbesondere Eltern) durchleben parallel eine starke Belastung, die von Angst und Stress bis zu Veränderungen des eigenen Lebensstils reicht. Kind und Eltern sind dabei keine isolierten Betroffenen, sondern beeinflussen sich gegenseitig durch die Interaktionen im Familienalltag.

T1D im Jugend- und jungen Erwachsenenalter stellt Betroffene vor komplexe Herausforderungen, die über die reine Glykämiekontrolle hinausgehen. In dieser Lebensphase treffen umfangreiche diabetesspezifische Anforderungen auf tiefgreifende körperliche, psychologische und soziale Veränderungen. Während das Diabetesmanagement im Kindesalter überwiegend durch Betreuungspersonen erfolgt, verlagert sich die Verantwortung in der Adoleszenz zunehmend auf die Jugendlichen selbst [248]. Die Prävalenz depressiver Symptome nimmt mit steigendem Alter zu [6, 168, 207, 229]. Jugendliche und junge Erwachsene mit T1D erleben höhere Raten an psychischer Belastung, Phasen des Burnouts sowie das Gefühl, mit der täglichen Belastung des Lebens mit T1D nicht zurechtzukommen [168, 229]. In der Pubertät verstärken pubertäre Hormonschwankungen und ein mitunter nachlassendes Befolgen von Therapierregeln diesen Effekt zusätzlich [49, 51, 179]. Der Übergang ins junge Erwachsenenalter führt oft zu einem weiteren Abfall der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Gruppe berichtete unter T1D-Patienten mitunter die schlechteste Lebensqualität [33]. Typische Sorgen junger Erwachsener drehen sich um Versicherungsfragen, Berufsfindung, unabhängiges Wohnen, zukünftige Komplikationen und Familienplanung – Themen, die in der Adoleszenz noch weniger präsent sind [33]. Studien aus den USA und den Niederlanden zeigen, dass die Leistungsfähigkeit in Schule und Ausbildung bei jungen T1D-Patienten oft leidet. Konzentrationsprobleme und Gedächtnislücken durch schwankende Glukosewerte wurden überdurchschnittlich häufig berichtet [33, 67].

Eine Verzögerung der Manifestation des Stadium 3 des T1D um mehrere Jahre stellt somit einen großen Nutzen für Betroffene in diesen Altersgruppen dar. Eine Verzögerung der Erstmanifestation kann dazu beitragen, dass der Beginn eines

insulinpflichtigen Diabetes nicht in diese besonders vulnerable Lebensphase fällt und dadurch psychosoziale, schulische und familiäre Belastungen in einer entscheidenden Entwicklungsphase reduziert werden.

Bei Erwachsenen ergibt sich die Relevanz einer Verzögerung aus anderen psychosozialen Aspekten. Auch für im Erwachsenenalter erkrankte Patienten geht T1D mit psychischen Belastungen und einer eingeschränkten Lebensqualität einher [64, 95, 111, 189], sodass eine Verzögerung des T1D auch für solche Patienten einen relevanten Nutzen darstellt. Die Manifestation und Diagnose des T1D im Erwachsenenalter kann die Lebensplanung und berufliche Entwicklung der Patienten beeinflussen. Stress durch Therapie und Arzttermine sowie Angst vor Hypoglykämien können die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen, vor allem in Berufen mit hoher Verantwortung oder Schichtarbeit. Daher benötigen Personen mit T1D unter Umständen arbeitsplatzbezogene Anpassungen, um ihre beruflichen Aufgaben effektiv und sicher ausführen zu können. Dies umfasst sowohl die Berücksichtigung der täglichen Anforderungen des Diabetesmanagements als auch gegebenenfalls die Bewältigung diabetesbedingter Komplikationen [14, 107]. Depressionen und Angststörungen treten bei Erwachsenen mit T1D signifikant häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [44, 226]. Berichte von T1D-Patienten und deren Partnern verdeutlichen eine Zunahme emotionaler Distanz, Einschränkungen in der sexuellen Intimität, komplexe Entscheidungen hinsichtlich der Familienplanung inklusive der Angst, die Krankheit weiterzuerben, die Herausforderungen der Betreuung kleiner Kinder unter der ständigen Gefahr von Hypoglykämien sowie eine generelle Intensivierung des Stressniveaus in Partnerschaft und Familie [236]. Diese Belastungen treten insbesondere im Zusammenhang mit dem Übergang in ein insulinpflichtiges Leben auf und beeinflussen das Selbstmanagement wesentlich [169, 256]. Während viele junge Erwachsene mit T1D initial körperlich gesund sind, treten nach 10–20 Jahren häufig erste Diabeteskomplikationen auf, meist beginnend mit Mikroangiopathien. Im weiteren Verlauf manifestieren sich bei einem Teil der Patienten neurologische Komplikationen sowie Makroangiopathien. Diese Spätkomplikationen beeinträchtigen die gesundheitsbezogene Lebensqualität erheblich und gehören zu den Hauptursachen für die Unterschiede in Lebensqualität und Lebenserwartung zwischen T1D-Patienten und Gesunden [159].

Eine verzögerte Manifestation des T1D Stadium 3 kann daher klinisch relevant sein, da sie zusätzliche Zeit für Information, Krankheitsakzeptanz und strukturierte Vorbereitung bietet und somit zur Reduktion psychosozialer Belastungen beitragen kann.

Insgesamt besteht ein großer, bisher noch unzureichend erfüllter Bedarf an krankheitsmodifizierenden und präventiven Behandlungsmöglichkeiten bei T1D. Der Früherkennung und Sekundärprävention des T1D kommt ein hoher therapeutischer Stellenwert zu. Eine Verzögerung des T1D hat klinisch relevante Vorteile für den Patienten. Bislang gab es keine Optionen zur Prävention oder Verzögerung des T1D.

Mit Teplizumab steht die 1. immunmodulatorische Therapie für T1D zur Verfügung, die gezielt in die Krankheitsentstehung eingreift und die klinische Manifestation des T1D verzögern kann.

C-Peptid als Marker der β -Zellfunktion und endogenen Insulinproduktion

Das C-Peptid hat sich als wichtiger Biomarker zur Beurteilung der endogenen Insulinproduktion und der β -Zellfunktion bei Patienten mit T1D etabliert [135, 161, 255].

Die Konzentration des C-Peptids korreliert 1:1 mit dem endogenen Insulinspiegel und sinkende C-Peptidwerte spiegeln eine Verschlechterung der β -Zellfunktion wider [242]. Die Rolle des C-Peptids als Marker der endogenen Insulinproduktion und für die Überwachung des Krankheitsverlaufs bei T1D wird durch Ergebnisse aus den Studien DCCT und EDIC untermauert (siehe auch Abschnitt 3.2.1) [22, 54, 55, 154, 164, 166].

Die Messung eines Nüchternwerts von C-Peptid im Plasma kann die Entscheidung zur Insulintherapie unterstützen, da ein stark verringerter C-Peptid-Wert unter 0,2 nmol/l für eine geringe β -Zellreserve und voraussichtliche Insulinpflichtigkeit des Patienten spricht [114]. Der C-Peptid-Spiegel gibt die körpereigene β -Zellfunktion wieder und wird klinisch zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und als Surrogatendpunkt in klinischen Studien zu T1D verwendet. Die EMA empfiehlt für klinische Studien zum Erhalt der β -Zellfunktion ebenfalls als Teil des primären Endpunkts die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des C-Peptids (z. B. C-Peptid-AUC) oder, sofern angemessen begründet, der Prozentsatz der Patienten mit einem Anstieg des C-Peptids über einen klinisch bedeutsamen Schwellenwert nach einem physiologischen Stimulus unter standardisierten Bedingungen [70].

Auch ohne messbare Beeinträchtigung des Glukoseprofils wurden in den frühen Stadien des T1D Veränderungen der Insulinsekretion und -empfindlichkeit beschrieben [71, 215]. Auf der anderen Seite kann selbst eine minimale Insulin-Restsekretion (gemessen am C-Peptid-Spiegel) bei T1D einen klinischen Nutzen haben, aber die Persistenz der Insulin- und damit der C-Peptid-Sekretion variiert sehr von Person zu Person [116, 155]. Ein höheres zufälliges (d. h. nicht nüchtern gemessenes) C-Peptid ist mit einer geringeren Inzidenz von DKA, schwerer Hypoglykämie im Krankenhaus, Retinopathie oder Makulopathie sowie niedrigeren HbA_{1c}-Werten in der Langzeitbeobachtung (~11 Jahre) verbunden, was eine bessere Blutzuckereinstellung widerspiegelt [89, 157].

Die Aufrechterhaltung der β -Zellfunktion ist ein Fokus der Diabetesforschung, da gezeigt wurde, dass messbare Nüchtern-C-Peptid-Werte mit einer verlängerten Zeit in der glykämischen Kontrolle früh in der Erkrankung assoziiert sind und die Inzidenz von mikrovaskulären Spätfolgen reduziert war [30, 41, 89, 116, 126, 129, 142, 156, 157, 176]. Der Erhalt der β -Zellfunktion in frühen Stadien von T1D könnte so das langfristige Risiko für schwere akute und chronische Komplikationen von T1D erheblich beeinflussen [157]. Dies unterstreicht die Bedeutung von Therapien zur Erhaltung der β -Zellfunktion als langfristige Strategie zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse bei T1D-Patienten. Eine Immunintervention ab Stadium 2 ist daher sinnvoll, denn je früher sie angesetzt werden kann, desto mehr β -Zellen können zeitweilig oder langfristig erhalten werden, was zu einer verzögerten Krankheitsprogression und besseren Prognose führen kann.

Teplizumab adressiert den ungedeckten therapeutischen Bedarf von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit präsymptomatischem (Stadium 2) T1D*Teplizumab verzögert die Progression vom asymptomatischen Stadium 2 ins symptomatische Stadium 3 des T1D*

Teplizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Anti-CD3-Antikörper (mAb), der an die Epsilon-Kette von CD3 (CD3 ϵ) auf der Oberfläche von T-Zellen bindet. Dadurch wird eine Autoimmunreaktion dahingehend modifiziert, dass es zur Erschöpfung aktivierter Tc-Zellen und zur Hochregulierung von Treg-Zellen kommt, wodurch die Autoimmunreaktion eingedämmt und in Richtung Toleranz modifiziert wird [42, 43, 103, 104, 211, 234]. Als erste immunmodulatorische Therapie des autoimmunen T1D kann Teplizumab den β -Zellverlust und somit die Progression des T1D verzögern [102, 185, 206, 208, 211].

Bei Patienten, die sich zu Behandlungsbeginn mit Teplizumab noch im Stadium 2 befinden, also noch keinen klinisch manifesten T1D im Stadium 3 aufweisen, kann die Progression zu Stadium 3 des T1D um mehrere Jahre (im Median 2,05–2,7 Jahre) verzögert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) [211]. Der langfristige Effekt der Teplizumab-Behandlung zeigt sich auch darin, dass mehr Patienten, die Teplizumab erhielten, im Vergleich zur Placebo-Kohorte über einen Zeitraum von 5 Jahren nach der Behandlung krankheitsfrei blieben [211].

Bei Patienten in Stadium 2 des T1D, die mit Teplizumab behandelt wurden, konnte ein besserer Erhalt der β -Zellfunktion (abgeleitet von stimulierten C-Peptid-Werten) sowie eine länger erhaltene endogene Insulinsekretion gemessen werden [211]. Die mittlere C-Peptid-Sekretion verbesserte sich unter Teplizumab im Vergleich zu vor Studieneintritt und die Erhaltung der C-Peptid-Spiegel hielt bis zu 6 Monate vor der klinischen T1D-Diagnose an [211]. Die β -Zellfunktion kann demnach mit einer Teplizumab-Behandlung deutlich erhalten werden [102, 211].

Die durch Teplizumab erreichbare Verzögerung des T1D hat klinisch relevante Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und kann die Lebensqualität verbessern

Eine verzögerte Progression in den manifesten T1D durch länger erhaltene β -Zellfunktion mit Teplizumab kann potenziell eine bessere Prognose für den Krankheitsverlauf bedeuten: die körpereigene Insulinsekretion kann länger erhalten werden. Längerfristig kann eine Senkung des Risikos von Sekundärkomplikationen erwartet werden [116, 142, 157].

Aus einer aktuellen Kassendatenanalyse basierend auf Daten der BARMER der Jahre 2018 bis 2020 geht hervor, dass im Jahr der Manifestation des Stadium 3 des T1D 9.471,59 € T1D-spezifische Kosten anfallen. Darin enthalten sind 5.019,11 € jährliche Kosten für T1D-assoziierte Krankenhausaufenthalte und 784,18 € für Insuline. Hierbei ist zu beachten, dass die anfallenden T1D-spezifischen Kosten bei Kindern und Jugendlichen (8–17-Jährige) mit durchschnittlich 12.797,57 € deutlich höher liegen als bei Erwachsenen mit durchschnittlich 5.670,43 € [203, 240]. Eine Verzögerung der T1D-Progression verzögert zudem die finanzielle Belastung durch Krankenhausaufenthalte und Insulintherapie [85, 184].

Die Diagnose eines T1D bei Kindern ist mit einem signifikanten Rückgang des Erwerbseinkommens beider Elternteile verbunden [56, 121]. Dieser Einkommenseffekt tritt konsistent über verschiedene soziodemografische Gruppen und Zeiträume hinweg auf und ist insbesondere bei Müttern ausgeprägt, die häufig ihre Arbeitszeit reduzieren oder die Erwerbstätigkeit ganz aufgeben, um die Betreuung sicherzustellen [17, 56, 121]. Langfristig kann dies nicht nur die individuelle finanzielle Situation und Rentenansprüche beeinflussen, sondern auch zu geringeren Beitragseinnahmen in einkommensabhängigen Sozialversicherungssystemen wie der GKV führen.

Eine Verzögerung der T1D-Manifestation kann auch eine bessere glykämische Kontrolle in den ersten 5 Jahren und möglicherweise darüber hinaus mit sich bringen, sowie eine Verlängerung des Zeitraums, in dem der Betroffene von weiteren Immuninterventionen profitieren könnte [66, 146]. Eine Verzögerung der Manifestation des T1D aus der Kindheit ins Erwachsenenalter und insbesondere die Vermeidung einer Insulinabhängigkeit während der Adoleszenz wären angesichts der damit verbundenen hohen Glykämiewerte, die bei Jugendlichen beobachtet werden, von Vorteil [147]. Zusammenfassend ist die alltägliche, finanzielle und besonders aber auch die emotionale Belastung von Eltern und betroffenen Kindern und Jugendlichen sowie erwachsenen Patienten durch die ständige Herausforderung der Diabeteskontrolle und -therapie hoch [204]. Eine Verzögerung der klinischen Manifestation des T1D Stadium 3 durch Teplizumab-Behandlung kann dazu beitragen, dass die Belastungen durch das Diabetesmanagement für etwa 2,1 bis 2,7 Jahre wegfallen und dadurch die Lebensqualität in den Familien in dieser Zeit erhalten wird. Zudem bleibt den Betroffenen und ihren Familien mehr Zeit, sich auf das Leben mit klinisch manifestem T1D vorzubereiten.

Teplizumab zeigt ein konsistentes und erwartbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil in klinischen Studien und Praxis

Langfristige Sicherheitsdaten wurden von über 1.000 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen gesammelt, die seit 2001 an klinischen Studien teilgenommen haben. Unerwünschte Ereignisse klingen in der Regel innerhalb kurzer Zeit ab [102, 185]. Die meisten unerwünschten Ereignisse traten innerhalb der ersten 28 Tage nach der Verabreichung des Medikaments auf, waren Wirkmechanismus-bedingt, konsistent mit früheren Studien und transient. [102, 185, 208] Eine integrierte Sicherheitsanalyse von 7 klinischen Studien, in die 1.346 Patienten mit T1D im Stadium 2 oder Stadium 3 eingeschlossen wurden, zeigte ebenfalls überwiegend vorhersehbare und Wirkmechanismus-bedingte Nebenwirkungen, mit vorübergehenden und selbstlimitierenden Effekten [53]. Eine aktuelle Pharmakovigilanzstudie zeigte, dass die über das *Adverse Event Reporting System* der FDA in der praktischen Anwendung beobachteten UE konsistent mit den Berichten aus klinischen Studien waren. UE traten innerhalb von 30 Tagen nach der Therapie auf, die mittlere Zeit bis zum Auftreten betrug 3,77 Tage [245].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an.

Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Um geeignete Quellen zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz von T1D zu identifizieren, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.6.). Der Großteil der verfügbaren Daten konzentriert sich auf Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 17 Jahren. Insgesamt bietet die derzeit verfügbare Studienlage nur begrenzte Erkenntnisse zur Inzidenz und Prävalenz von T1D in Deutschland. Um dennoch die epidemiologischen Kennzahlen valide bestimmen zu können, werden diese durch eine Analyse von Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ergänzt.

Im Folgenden werden zunächst die identifizierten Quellen zur Prävalenz und Inzidenz des manifestierten T1D in Deutschland für die Gesamtbevölkerung über alle Altersgruppen hinweg dargestellt, bevor anschließend auf Prävalenz- und Inzidenzraten speziell für Kinder und Jugendliche eingegangen wird. Abschließend werden die Ergebnisse der durchgeführten Analyse von GKV-Routinedaten zur Inzidenz dargestellt (retrospektive Kohortenstudie).

In Abschnitt 3.2.4 wird anschließend die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Teplizumab anhand der Anzahl der präklinischen T1D Patienten in Stadium 2 hergeleitet und eine Prognose zur Entwicklung der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den kommenden 5 Jahren getroffen.

Prävalenz

Prävalenz des T1D in der Gesamtbevölkerung

Gemäß dem Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2025 sind in Deutschland insgesamt etwa 32.000 Kinder und Jugendliche sowie rund 340.000 Erwachsene von T1D betroffen [60]. Dieser Bericht liefert lediglich absolute Fallzahlen und keine Angabe von Prävalenzraten.

Voeltz et al. 2023

In einer Analyse basierend auf Abrechnungsdaten von 65 Millionen Versicherten der GKV, die sowohl den stationären als auch den ambulanten Sektor umfassen und über 80 % der Gesamtbevölkerung repräsentieren, wurde die Anzahl der Patienten in Deutschland mit T1D bei der gesamten deutschen Bevölkerung im Jahr 2010 auf 248.000 Personen (darunter 111.000 Frauen und 137.000 Männer) geschätzt. Unter Berücksichtigung der Gesamtbevölkerung in Deutschland von 81.751.602 Personen im Jahr 2010, davon 41.639.177 Frauen und 40.112.425 Männer [220], entspricht dies einer Prävalenzrate von insgesamt 293,4 pro 100.000 Personen, wobei die geschlechtsspezifischen Raten bei 266,5 pro 100.000 Frauen und 341,7 pro 100.000 Männern liegen [243].

Schmidt et al. 2020

In einer Referenzauswertung für die Diabetes-Surveillance auf Basis von Daten aller gesetzlich Krankenversicherten von Schmidt et al. lag die geschätzte Prävalenz im Jahr 2010 bei 0,28 % und entspricht demnach einer Prävalenzrate von 280 pro 100.000 Personen. Die Angabe basiert auf ambulanten und stationären Diagnosedaten sowie Arzneimitteldaten aller GKV-Versicherten in Deutschland. Die Referenzdefinition zur Bestimmung der Prävalenz des dokumentierten T1D umfasste Patienten mit mindestens 360 Versichertentagen im Jahr und konsistenten Angaben zu Geburtsjahr und Geschlecht. Für T1D mussten mindestens in 2 Quartalen ambulant gesicherte ICD-10-Diagnosen E10.- vorliegen oder eine ambulant gesicherte ICD-10-Diagnose E10.- und mindestens eine ambulant gesicherte ICD-10-Diagnose aus E12.- bis E14.- oder eine stationär dokumentierte Diagnose E10.- im Jahr. Patienten mit einer ambulant gesicherten oder stationär dokumentierten ICD-10-Diagnose E11.- im selben Jahr wurden ausgeschlossen [205].

Prävalenz des T1D bei Kindern und Jugendlichen*Robert Koch Institut 2024*

Basierend auf den Daten der *Diabetes-Surveillance* des Robert-Koch-Instituts (RKI) lag die geschätzte Prävalenzrate des T1D bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–17 Jahren in Deutschland im Jahr 2022 bei 243 pro 100.000 Personen (Mädchen 233 pro 100.000; Jungen 251 pro 100.000). Eine Betrachtung der Altersgruppen zeigt, dass die Prävalenzrate zunehmend mit dem Alter steigt und bei den 14–17-Jährigen den höchsten Wert erreicht. Für 14–17-jährige Mädchen wird eine Prävalenzrate von 434,2 pro 100.000 angegeben und für gleichaltrige Jungen 490,2 pro 100.000 Personen. Im Beobachtungszeitraum von 2014–2022 zeigte sich eine insgesamt geringfügige jährliche Zunahme von 0,3 % (Jungen: 0,7 %; Mädchen: –0,2 %). Die Datenbasis umfasst Studiendaten des RKI-Gesundheitsmonitorings, Routinedaten aus Deutschland (GKV, *Diagnosis Related Groups (DRG)*, *Disease-Management-Programm (DMP)*) sowie Registerdaten (DPV und regionale epidemiologische Diabetesregister) [197].

Buchmann et al. 2023

In einer Analyse basierend auf Daten des bundesweiten DPV-Registers sowie des Diabetesregisters in Nordrhein-Westfalen wurde eine Prävalenzrate von T1D bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland für das Jahr 2020 von 235,5 pro 100.000 Personen an (Mädchen: 229,5 pro 100.000; Jungen 241,4 pro 100.000). Die Prävalenz ist bei Jungen höher als bei Mädchen und zeigt eine Abhängigkeit vom Alter, wobei ältere Altersgruppen höhere Prävalenzraten aufweisen (siehe Tabelle 3-3). Zudem wurde festgestellt, dass die Prävalenz in Regionen mit höherer sozioökonomischer Deprivation signifikant höher ist als in weniger deprivierten Regionen [34].

Stahl-Pehe et al. 2022

In einer Analyse basierend auf elektronischen Gesundheitsdaten aus dem DPV-Register wurde die Prävalenz von T1D bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland von 2002–2020 untersucht. Die Prävalenzrate von T1D bei Kindern und Jugendlichen (< 20 Jahren) in Deutschland im Jahr 2020 wurde auf 245,6 pro 100.000 Personen geschätzt. Damit zeigt sich

ein deutlicher Anstieg gegenüber dem Jahr 2002, in dem die Prävalenzrate bei 138,9 pro 100.000 Personen lag. Die Prävalenzrate bei Jungen stieg von 136,9 pro 100.000 Personen im Jahr 2002 auf 251,8 pro 100.000 Personen im Jahr 2020, während sie bei Mädchen von 140,9 pro 100.000 Personen im Jahr 2002 auf 238,9 pro 100.000 Personen im Jahr 2020 anstieg. Eine Betrachtung der Altersgruppen zeigte, dass die Prävalenzrate mit dem Alter zunimmt und bei den 14–17-Jährigen den höchsten Wert erreichte. Im Beobachtungszeitraum zeigte sich ein abnehmender Trend im jährlichen prozentualen Anstieg der T1D-Prävalenz [217].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es in Deutschland nur wenige publizierte Zahlen zur Prävalenz von Erwachsenen mit T1D gibt. Bei Kindern und Jugendlichen nimmt die Prävalenz mit dem Alter zu und erreicht im Alter von 14–17 Jahren ihren Höhepunkt. Insgesamt ist die Prävalenz etwas höher bei Jungen und Männern als bei Mädchen und Frauen. Regionen mit höherer sozioökonomischer Deprivation weisen eine höhere Prävalenz auf. Diese Unterschiede in der Prävalenz zwischen Geschlechtern und Altersgruppen ist beispielhaft an den Daten aus der Publikation von Buchmann et al. [34] dargestellt (Tabelle 3-3).

Die Spanne der Prävalenzrate des T1D in Deutschland liegt bei 235,5–293,4 pro 100.000 Personen (siehe Tabelle 3-4). Diese Spanne ist mit einer großen Unsicherheit behaftet, da sie sich aus publizierten Kennzahlen verschiedener Studien ergibt, die entweder die Prävalenz ausschließlich für Kinder- und Jugendliche oder für die Gesamtpopulation angeben.

Tabelle 3-3: T1D-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen nach Geschlecht und Altersgruppe im Jahr 2020

Alter	Prävalenzrate pro 100.000 Personen		
	Mädchen	Jungen	Gesamt
< 3	12,8	18,8	15,9
3–6	88,8	93,3	91,1
7–10	225,2	217,7	221,3
11–13	357,4	362,8	360,2
14–17	441,1	489,3	465,9
Quelle: [34]			

Tabelle 3-4 Übersicht publizierter Kennzahlen zur Prävalenz des T1D in Deutschland

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Prävalenzrate pro 100.000 Personen
Kinder, Jugendliche und Erwachsene				
[243]	Routinedaten Deutschland: GKV	2010	Kinder, Jugendliche und Erwachsene (≥ 0 Jahre)	293,4 (gesamt) ^a 266,5 (Frauen) ^a 341,7 (Männer) ^a
[205]	Routinedaten Deutschland: GKV	2011	Kinder, Jugendliche und Erwachsene (≥ 0 Jahre)	280 (gesamt)
Kinder und Jugendliche				
Diabetes- surveillance [197]	Studiendaten des RKI-Gesundheits- monitorings; Routinedaten Deutschland: GKV, DRG, DMP; Registerdaten (DPV, regionale epidemiologische Diabetesregister).	2022	Kinder und Jugendliche (0– 17 Jahre)	243 (gesamt) 233 (Mädchen) 251 (Jungen)
[34]	Registerdaten Deutschland: DPV und Diabetes- Register von Nordrhein- Westfalen	2020	Kinder und Jugendliche (0– 17 Jahre)	235,5 (gesamt) 229,5 (Mädchen) 241,4 (Jungen)
[217]	Routinedaten Deutschland: DPV	2020	Kinder und Jugendliche (0– 19 Jahre)	245,6 (gesamt) 238,9 (Mädchen) 251,8 (Jungen)
a: Eigene Berechnung basierend auf einer Bevölkerungszahl von 81.751.602 Personen im Jahr 2010, davon 41.639.177 Frauen und 40.112.425 Männer [220]. DMP: Disease-Management-Programm; DPV: Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation; DRG: <i>Diagnosis Related Groups</i> ; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, RKI: Robert-Koch-Institut; T1D: Typ 1 Diabetes				

Inzidenz

Inzidenz des T1D in der Gesamtbevölkerung

Reitzle et al. 2023

In einer Analyse basierend auf anonymisierten Routinedaten von 9 Millionen GKV-Versicherten in Deutschland wurde die altersstandardisierte Inzidenz von T1D vor und während der *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*-Pandemie untersucht. Die Studie zeigt, dass die Inzidenzrate von 9,5 pro 100.000 Personen im Jahr 2015 auf 11,6 pro 100.000 Personen im Jahr 2021 angestiegen ist.

Im Jahr 2021 betrug die Inzidenzrate bei Frauen 9,9 und bei Männern 13,3 pro 100.000 Personen. Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren lag die Inzidenzrate bei 33,6 pro 100.000 Personen, wobei sie bei Mädchen 30,8 und bei Jungen 36,2 betrug. Im Vergleich dazu war die Inzidenz bei Erwachsenen ab 18 Jahren geringer und lag bei 6,6 Fällen pro 100.000 Personen. Dabei betrug die Inzidenz bei Frauen 5,4 und Männer 7,8 pro 100.000 Personen [191].

Während der COVID-19-Pandemie kam es zu einem Anstieg der T1D-Inzidenz, insbesondere in den Sommermonaten 2020 und 2021 – mit einem Anstieg um 44 % bzw. 65 % gegenüber den erwarteten Werten (siehe Tabelle 3-5). Das typische saisonale Muster der T1D-Inzidenz wurde in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Es wird vermutet, dass indirekte Effekte der Pandemie, wie Stress und Angst, das Erkrankungsrisiko erhöht haben könnten [191]. Eine direkte Verbindung zwischen *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* und T1D konnte bislang nicht abschließend bestätigt werden, auch wenn einige Studien ein erhöhtes Risiko nach einer COVID-19-Erkrankung zeigen [74].

Inzidenz des T1D bei Kindern und Jugendlichen

RKI 2024

Im Rahmen der Diabetes-Surveillance des RKI wurde auf Grundlage von Studiendaten des RKI-Gesundheitsmonitorings, Routinedaten aus Deutschland (GKV, DRG, DMP) sowie Registerdaten (DPV und regionale epidemiologische Diabetesregister) die Inzidenz von T1D bei Kindern und Jugendlichen untersucht.

Im Jahr 2022 lag die Inzidenzrate des T1D bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland bei 33,2 pro 100.000 Personenjahre. Bei Mädchen betrug die Inzidenzrate 30,3 und bei Jungen 35,9 pro 100.000 Personenjahre. Für den gesamten Beobachtungszeitraum von 2014–2022 wurde die durchschnittliche Inzidenzrate auf 29,9 pro 100.000 Personenjahre geschätzt. Über diesen Zeitraum hinweg zeigte sich eine höhere Inzidenzrate bei Jungen (32,1 pro 100.000 Personenjahre) als bei Mädchen (27,8 pro 100.000 Personenjahre). Die höchsten Inzidenzraten wurden bei Mädchen im Alter von 7–10 Jahren (39,7) und bei Jungen im Alter von 11–13 Jahren (45,8) beobachtet.

Insgesamt nahm die Inzidenz jährlich um 2,9 % zu, wobei der Anstieg seit Beginn der COVID-19-Pandemie besonders ausgeprägt war.

Die Datenbasis umfasst Studiendaten des RKI-Gesundheitsmonitorings, Routedaten aus Deutschland (GKV, DRG, DMP) sowie Registerdaten (DPV und regionale epidemiologische Diabetesregister) [196].

Stahl-Pehe et al. 2025

In einer Analyse basierend auf elektronischen Gesundheitsdaten aus dem DPV-Register wurde die altersstandardisierte Inzidenz von T1D bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland von 2002 bis 2020 untersucht. Die Studienpopulation umfasste 18.694 Kinder, die in diesem Zeitraum in Nordrhein-Westfalen lebten und bei denen T1D diagnostiziert wurde. Die Inzidenz für diesen Zeitraum betrug 26,1 pro 100.000 Personenjahre bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren. Jungen wiesen mit 27,5 Fällen pro 100.000 Personenjahre eine etwas höhere Inzidenz auf als Mädchen mit 25,1 Fällen pro 100.000 Personenjahre. Die Datenbasis umfasste Angaben aus dem krankenhausbasierten Deutschen Pädiatrischen Überwachungssystem, jährlichen Befragungen von Arztpraxen und dem DPV-Register.

Van den Boom et al. 2022

In einer Analyse basierend auf der IQVIA-Längsschnittdatenbank (IQVIA *Longitudinal Prescription Database*, LRx), die etwa 80 % aller von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland erstatteten Rezepte umfasst, wurde die Inzidenz von T1D bei Kindern und Jugendlichen altersstratifiziert analysiert. Die Studienpopulation umfasste 23.785 Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren, die zwischen 2016 und 2021 eine Erstverordnung von Insulin erhielten.

Für den Zeitraum während der COVID-19-Pandemie, von März 2020–Dezember 2021, wurde eine Inzidenzrate von 25,9 pro 100.000 Personenjahre im Sommer 2020 und 27,1 pro 100.000 Personenjahre im Sommer 2021 beobachtet. Bei Mädchen lag die Inzidenzrate im Sommer 2020 bei 25,3 pro 100.000 Personenjahre und im Sommer 2021 bei 26,2 pro 100.000 Personenjahre, während sie bei Jungen im Sommer 2020 bei 26,5 pro 100.000 Personenjahre und im Sommer 2021 bei 28,0 pro 100.000 Personenjahre lag. Die höchste Inzidenzrate wurde im Alter von 10–15 Jahren beobachtet [239].

Buchmann et al. 2023

In einer Analyse basierend auf Daten des bundesweiten DPV-Registers sowie des Diabetesregisters in Nordrhein-Westfalen wurde die altersstandardisierte Inzidenz von T1D bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland für das Jahr 2020 untersucht. Die Inzidenzrate lag bei 29,2 pro 100.000 Personenjahre. Bei Jungen betrug sie 31,9 pro 100.000 Personenjahre, bei Mädchen 26,5 pro 100.000 Personenjahre. Die Inzidenzrate zeigte eine alters- und geschlechtsabhängige Verteilung, wobei die höchsten Raten bei Jungen im Alter von 11–13 Jahren beobachtet wurden (48,8 pro 100.000 Personenjahre). Darüber hinaus war die Inzidenz in Regionen mit höherer sozioökonomischer Deprivation signifikant höher als in weniger deprivierten Regionen.

Im Zeitraum zwischen 2014 und 2020 blieb die Inzidenzrate weitgehend stabil, mit einem leichten Anstieg im Jahr 2020, der möglicherweise im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie steht.

Voeltz et al. 2023

In einer Analyse basierend auf Abrechnungsdaten von 65 Millionen Versicherten der GKV, die sowohl den stationären als auch den ambulanten Sektor umfassen und über 80 % der Gesamtbevölkerung repräsentieren wurde die Inzidenzrate von T1D in Deutschland im Jahr 2010 auf etwa 12 pro 100.000 Personenjahren für Mädchen und 17 pro 100.000 Personenjahren für Jungen zwischen 5 und 15 Jahren geschätzt. Dies ist die Altersklasse mit der höchsten Inzidenz.

Tabelle 3-5: Altersstandardisierte Inzidenz von T1D von 2015–2021, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Alter

T1D	Inzidenzrate pro 100.000 Personen						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Frauen							
< 7 Jahre	21,2	24,4	18,5	21,3	22,5	21,4	25,3
7–10 Jahre	32,9	31,4	27,3	36,4	30,6	34,9	44,1
11–13 Jahre	33,6	17,0	23,8	14,8	35,4	55,2	39,9
14–17 Jahre	17,2	14,2	22,7	22,5	14,2	19,4	20,7
18–34 Jahre	9,7	10,6	9,1	11,9	9,7	11,4	11,9
35–49 Jahre	4,8	5,0	3,0	6,5	5,7	6,4	4,4
≥ 50 Jahre	3,1	2,9	3,5	3,2	2,4	2,4	2,8
Gesamt	8,7	8,3	7,8	9,2	8,5	9,7	9,9
Männer							
< 7 Jahre	17,2	20,4	20,1	21,9	19,5	23,1	33,6
7–10 Jahre	40,5	40,2	29,6	32,6	45,5	43,4	37,4
11–13 Jahre	36,1	29,1	35,9	41,9	30,5	58,4	58,6
14–17 Jahre	22,8	35,1	31,5	27,1	24,5	34,5	23,2
18–34 Jahre	11,8	13,1	15,1	12,7	15,0	14,0	14,1
35–49 Jahre	8,0	7,0	6,5	6,9	8,3	10,8	8,6
≥ 50 Jahre	2,4	3,7	4,0	3,9	4,6	3,5	3,6
Gesamt	10,4	11,5	11,6	11,3	12,3	13,7	13,3
T1D: Typ-1-Diabetes Quelle: [191]							

Tabelle 3-6: Übersicht publizierter Kennzahlen zur Inzidenz des T1D in Deutschland

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Inzidenzrate pro 100.000 Personenjahre
Kinder, Jugendliche und Erwachsene				
[191]	Routinedaten Deutschland: GKV	2021	Kinder und Jugendliche (0–17 Jahre) und Erwachsene (≥ 18 Jahre)	11,6 (gesamt) ^a 9,9 (Mädchen/Frauen) ^a 13,3 (Jungen/Männer) ^a
Kinder und Jugendliche				
Diabetes-surveillance [196]	Studiendaten des RKI-Gesundheitsmonitors; Routinedaten Deutschland (GKV, DRG, DMP), Registerdaten (DPV, regionale epidemiologische Diabetesregister).	2022	Kinder und Jugendliche (0–17 Jahre) ^b	33,2 (gesamt) 30,3 (Mädchen) 35,9 (Jungen)
[219]	Routinedaten Deutschland: Diabetes-Register von Nordrhein-Westfalen	1996–2022	Kinder und Jugendliche (0–14 Jahre)	26,1 (gesamt) 25,1 (Mädchen) 27,5 (Jungen)
[239]	IQVIA-Längsschnittdatenbank (LRx; umfasst etwa 80 % aller von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland erstatteten Rezepte)	2021	Kinder und Jugendliche (≤ 20 Jahre)	27,1 (gesamt) 26,2 (Mädchen) 28,0 (Jungen)
[239]	IQVIA-Längsschnittdatenbank (LRx; umfasst etwa 80 % aller von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland erstatteten Rezepte)	2020	Kinder und Jugendliche (≤ 20 Jahre)	25,9 (gesamt) 25,3 (Mädchen) 26,5 (Jungen)
[34]	Routinedaten Deutschland: DPV	2020	Kinder und Jugendliche (0–17 Jahre)	29,2 (gesamt) 26,5 (Mädchen) 31,9 (Jungen)

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Inzidenzrate pro 100.000 Personenjahre
[243]	Routinedaten Deutschland: GKV	2010	Kinder und Jugendliche (5–15 Jahre ^c)	12 (Mädchen) 17 (Jungen)
<p>a: Angabe in Inzidenz pro 100.000 Personen</p> <p>b: Im Beobachtungszeitraum 2014–2022 stieg die Inzidenz von T1D jährlich um 2,9 % (Jungen: 3,6 %; Mädchen: 2,1 %), hauptsächlich aufgrund einer höheren Inzidenz seit Beginn der COVID-19-Pandemie</p> <p>c: Für Patienten anderen Alters (0–100 Jahre) wird die Inzidenz nur in einer Abbildung dargestellt und kann nicht genau abgelesen werden.</p> <p>DMP: Disease-Management-Programm; DPV: Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation; DRG: <i>Diagnosis Related Groups</i>; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T1D: Typ-1-Diabetes</p>				

Retrospektive Kohortenstudie

Eine retrospektive, gematchte Kohortenstudie, basierend auf GKV-Leistungsdaten der BARMER, die etwa 9 Millionen Versicherte abdeckt, wurde durchgeführt um die Inzidenz von T1D bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Zeitraum von 2017–2023 zu bestimmen. Inzidente T1D-Fälle wurden mithilfe eines Algorithmus basierend auf Reitzle et al. [191] identifiziert [240].

In einem 1. Schritt wurden alle Fälle von neu auftretendem Diabetes (T1D, T2D) identifiziert. Dies erfolgte durch eine dokumentierte ICD-10-Hauptdiagnose (E10.–E14.) im stationären Bereich. Alternativ wurden Fälle im ambulanten Bereich berücksichtigt, wenn eine gesicherte Diagnose in einem Quartal des Studienjahres vorlag und diese durch eine weitere gesicherte ambulante oder stationäre Diagnose innerhalb der 3 darauffolgenden Quartale bestätigt wurde (m2Q-Kriterium). Eine stationäre Nebendiagnose wurde hierbei einer gesicherten ambulanten Diagnose gleichgestellt.

In einem 2. Schritt wurden die Fälle von neu auftretendem T1D anhand von Diagnosen, Arzneimittelverordnungen, Alter und diagnostischen Mustern klassifiziert (siehe Tabelle 3-7). Für die Falldefinitionen wurden dabei Arzneimittelverordnungen berücksichtigt, die innerhalb von 365 Tagen nach der Diagnose erfolgten.

Zur Analyse wurden deskriptive und inferenzstatistische Methoden angewendet. Altersstratifizierungen sowie multivariate Analysen (Generalisierte Additive Modelle) wurden verwendet, um mögliche Verschiebungen in der Altersverteilung bei der T1D-Diagnose hin zu älteren Altersgruppen zu untersuchen.

Die jährliche kumulative Inzidenz von T1D wurde auf Basis der absoluten Häufigkeit neu auftretender T1D-Fälle und der Gesamtzahl der gefährdeten Personen (d. h. ohne vorherige T1D-Diagnose) geschätzt. Eingeschlossen wurden Personen, die im jeweiligen Kalenderjahr mindestens 1 Tag bei der BARMER versichert waren und eine Vorbeobachtungszeit von mindestens 365 Tagen aufwiesen. Um inzidente T1D-Patienten zu identifizieren, durften diese im Jahr vor der Diagnose keine bestehende Diabetes mellitus Diagnose (Typ 1 oder 2) und auch

keine Verschreibung von Insulinen, oralen Antidiabetika oder GLP-1-Rezeptoragonisten gehabt haben.

Tabelle 3-7: Kriterien zur Identifizierung von T1D in Routinedaten basierend auf ambulanten und stationären Diagnosen, Arzneimittelverschreibungen und Alter

T1D	Operationalisierung
Fall 1	[(E10 amb \geq 2) ODER (E10 stat \geq 1)] UND (E11 amb = 0) UND (E11 stat = 0) UND (A10A \geq 1) UND (A10B = 0)
Fall 2	(E10 stat \geq 1) UND (E11 amb = 0) UND (E11 stat = 0) UND (A10A = 0) UND (A10B = 0)
Fall 3	(E10 amb = 1) UND (E11 amb = 0) UND (E11 stat = 0) UND (A10A \geq 1) UND (A10B = 0)
Fall 4	(E10 stat \geq 1) UND (E11 amb \geq 1) UND (E11 stat = 0) UND (A10A \geq 1) UND (A10B = 0)
Fall 5	(E10 amb \geq 1) UND (E11 amb \geq 1) UND (A10A \geq 1) UND (A10B = 0) UND (ALTER < 20 OR E10 amb > E11 amb ^a)
Fall 6	(E10 stat \geq 2) UND (E11 stat = 1) UND (A10A \geq 1) UND (A10B = 0)
ICD-Codes: E10: Diabetes mellitus, Typ 1; E11: Diabetes mellitus, Typ 2; ATC-Codes: A10A: Insuline und Analoga; A10B: Blutzuckersenkende Medikamente, ausgenommen Insuline a: Anzahl der ambulanten Diagnosen E10 größer als Anzahl der ambulanten Diagnosen E11 amb: Diagnose bestätigt in einem ambulanten Umfeld oder sekundäre stationäre Diagnose; ATC: <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> ; ICD: <i>International Classification of Disease</i> ; stat: Hauptdiagnose im stationären Bereich; T1D: Typ-1-Diabetes Quelle: RKI [191]	

In der Studie wurde eine ansteigende T1D-Inzidenzrate über die Studienjahre hinweg beobachtet. Die kumulative Inzidenzrate von T1D stieg von 9,2 pro 100.000 Personen im Jahr 2018 auf 11,5 pro 100.000 Personen im Jahr 2022. Kinder und Jugendliche wiesen dabei über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg eine höhere Inzidenz auf als Erwachsene (siehe Tabelle 3-8).

Bei Erwachsenen war die kumulative Inzidenzrate mit steigendem Alter geringer. Im Jahr 2022 reichte sie von 18,3 pro 100.000 Personen in der Altersgruppe 18–34 Jahre bis zu 1,3 bei Personen \geq 80 Jahren. Insgesamt war die Inzidenzrate im Jahr 2022 bei Männern mit 15,1 Fällen pro 100.000 Personen höher als bei Frauen mit 8,7 Fällen pro 100.000 Personen. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede waren in altersstratifizierten Analysen weniger ausgeprägt.

Tabelle 3-8: Altersstandardisierte kumulative Inzidenzrate von T1D in den Jahren 2018–2022, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Alter basierend auf einer retrospektiven Kohortenstudie mit GKV-Routinedaten

Alter	Inzidenzrate pro 100.000 Personen				
	2018	2019	2020	2021	2022
Gesamt					
0–7	24,2	32,7	32,1	31,6	41,8
8–10	39,3	40,7	45,6	45,9	41,7
11–13	41,8	41,8	43,6	43,2	48,7
14–17	28,9	28,2	27,8	34,1	32,5
18–34	13,00	14,3	16,1	16,7	18,3
35–49	8,1	9,1	9,0	11,5	9,3
50–64	4,0	4,7	5,8	6,2	4,7
65–79	2,4	3,0	3,1	3,3	3,2
≥ 80	k. A.	1,8	1,0	2,2	1,3
Gesamt	9,2	10,3	10,8	11,8	11,5
Frauen					
0–7	25,2	30,8	32,1	29,9	33,6
8–10	41,4	43,4	55,4	46,5	49,8
11–13	40,7	32,3	38,5	40,9	46,1
14–17	22,8	16,1	13,6	27,0	27,3
18–34	11,2	11,0	12,0	12,1	14,8
35–49	6,4	7,0	5,1	9,5	5,8
50–64	3,8	4,3	4,6	5,2	3,4
65–79	2,4	3,0	2,3	2,7	3,3
≥ 80	k. A.	2,3	k. A.	2,8	1,7
Gesamt	7,7	7,9	7,8	9,2	8,7
Männer					
0–7	23,4	34,6	32,1	33,3	49,6
8–10	37,3	38,1	36,3	45,3	34,1
11–13	42,7	50,8	48,4	45,4	51,1
14–17	34,5	39,6	41,2	40,7	37,3
18–34	14,8	17,7	20,2	21,1	21,6
35–49	10,3	11,9	13,7	13,9	13,3
50–64	4,2	5,5	7,5	7,6	6,6
65–79	2,4	3,2	4,5	4,2	3,0
≥ 80	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Alter	Inzidenzrate pro 100.000 Personen				
	2018	2019	2020	2021	2022
Gesamt	11,3	13,6	14,9	15,2	15,1

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: Keine Angabe da n < 8; T1D: Typ-1-Diabetes
Quelle: [240]

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es nur wenige publizierte Zahlen zur Inzidenz von T1D bei Erwachsenen gibt. Insgesamt weisen Jungen/Männer höhere Inzidenzraten auf als Mädchen/Frauen. Aktuelle Daten zeigen, dass die Inzidenz bei Mädchen bis zum Alter von 12 Jahren zunächst höher ist, bevor sie im weiteren Verlauf bei Jungen überwiegt [218, 240]. Die Inzidenzrate ist am höchsten im Kindes- und Jugendalter, insbesondere zwischen 7 und 13 Jahren. Diese Unterschiede in der Inzidenzrate zwischen Geschlechtern und Altersgruppen sind beispielhaft an den Daten aus der Publikation von Reitzle et al. [191] dargestellt (siehe Tabelle 3-5). Die Inzidenzrate zeigt über die Jahre hinweg einen anhaltenden Anstieg, wobei es während der COVID-19-Pandemie zu einem unerwarteten zusätzlichen Anstieg der Inzidenzen kam.

Die Spanne der Inzidenzrate des T1D in Deutschland liegt zwischen 11,6 und 33,2 pro 100.000 Personenjahren (siehe Tabelle 3-6). Diese Spanne ist mit einer großen Unsicherheit behaftet, da sie sich aus publizierten Kennzahlen verschiedener Studien ergibt, die entweder die Inzidenzraten ausschließlich für Kinder- und Jugendliche oder für die Gesamtpopulation angeben. Die Analyse von GKV-Routinedaten liegt mit einer Inzidenzrate von 11,5 pro 100.000 Personenjahren im unteren Bereich der in der Literatur beschriebenen Spanne. Die Studie von Reitzle et al. [191] stützt die Analyse der GKV-Routinedaten und gelangt trotz unterschiedlicher Datenquellen zu vergleichbaren Inzidenzschätzungen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Teplizumab	64.067	57.289

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Das Anwendungsgebiet ist auf Kinder und Jugendliche ab 8 Jahren und Erwachsene beschränkt. Die Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Teplizumab infrage kommen, wird im Folgenden in 3 Schritten ermittelt. Zusammenfassend sind die Herleitungsschritte in Abbildung 3-4 dargestellt. Alle Rechenschritte sind auch in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Referenz hinzugefügt.

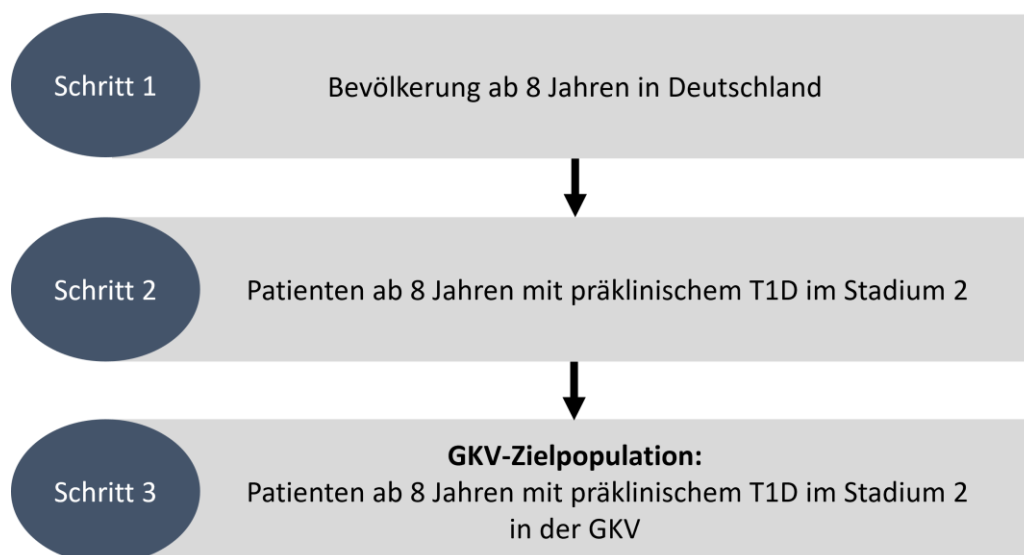


Abbildung 3-4: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Teplizumab
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T1D: Typ-1-Diabetes

Schritt 1: Bestimmung der Bevölkerung ab 8 Jahren in Deutschland

Laut dem Statistischen Bundesamt (Destatis) betrug der Bevölkerungsstand in Deutschland 83.577.140 Einwohner (Stand: 31.12.2024) [221]. Dieser Wert wird als Ausgangswert für die Berechnung der Zielpopulation verwendet.

Zum 31.12.2024 waren 92,68 % der Bevölkerung Deutschlands 8 Jahre alt oder älter. Bezogen auf 83.577.140 Einwohner ergibt sich damit eine Anzahl von 77.463.029 Personen in Deutschland im Jahr 2024 (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Bevölkerungszahlen Deutschlands im Jahr 2024 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Anteil an Gesamtbevölkerung 2024	Anzahl Personen 2024 ^a
8–17 Jahre	9,41 %	7.860.931
18 Jahre und älter	83,28 %	69.602.098
Gesamt 8 Jahre und älter	92,68 %	77.463.029
a: Bei der Berechnung der Zielpopulation wurde die Anzahl der Patienten kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. T1D: Typ-1-Diabetes Quelle: [221]		

Schritt 2: Bestimmung der Patienten ab 8 Jahren in Deutschland 2025 mit präklinischem T1D im Stadium 2

Für Patienten, deren T1D-Erkrankung noch nicht klinisch manifest im Stadium 3 ist, existierte bislang keine ICD-10 Diagnosekodierung, erst mit der letzten Revision des ICD-10-GM für 2026 wurden Kodierungen für Stadium 1 (R76.80) und Stadium 2 (R73.00) eingeführt [36]. Die beiden Stadien können nur durch Früherkennungsprogramme identifiziert werden. Zur Ermittlung der Anzahl der präklinischen T1D-Patienten in Stadium 2 der Erkrankung in der GKV-Zielpopulation wurde daher ein Populationsmodell herangezogen [150]. Dabei wurde die aktuelle Inzidenz von T1D in Stadium 3 herangezogen sowie die Wahrscheinlichkeit und Zeit bis zur Progression in den präsymptomatischen Stadien, um die Inzidenz und Prävalenz in jedem Stadium zu modellieren.

Beschreibung des verwendeten Populationsmodells

Es werden publizierte Daten für die altersspezifische inzidente T1D-Population (Stadium 3) in Deutschland [191] und die mediane Zeit zwischen der klinischen Manifestation von T1D (Stadium 3) und der Serokonversion [79] verwendet, um die Anzahl der Personen mit Serokonversion zu schätzen, die entweder einen einzelnen Autoantikörper (AA) oder mehrere AA (Stadium 1) aufweisen können. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Angaben zur Serokonversionszeit von Ghalwash et al. [79] auf Daten von pädiatrischen Patienten beruhen und für die Erwachsenen linear extrapoliert wurden.

Das Fortschreiten von der Serokonversion zum Stadium 2 und anschließend zum Stadium 3 des T1D wird anhand eines Markov-Ansatzes modelliert (siehe Abbildung 3-5). Die Zykluslänge

des Modells beträgt 3 Monate für Patienten unter 10 Jahren und 1 Jahr für Patienten ab 10 Jahren. Das Modell nimmt an, dass Patienten innerhalb eines Zyklus nicht um mehrere Stadien fortschreiten.

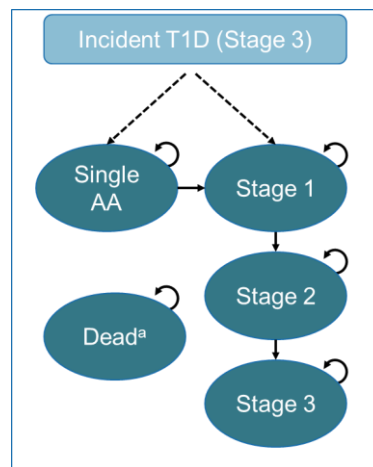


Abbildung 3-5: Diagramm des Modells

a: Patienten können aus jedem Stadium in „tot“ übergehen.

AA: Autoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes.

Modifiziert aus [150]

Das Modell verwendet die inzidenten T1D-Fälle im Stadium 3 (jedes Jahr nach Alter) basierend auf GKV-Routinedaten der Jahre 2015 bis 2021 des RKI [191] und die Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens in jedem präsymptomatischen Stadium (ein AA, Stadium 1 und Stadium 2), um die Anzahl der Personen in jedem präsymptomatischen Stadium rückwirkend zu schätzen. Die fortgeschriebene Inzidenzrate basiert auf einer angenommenen jährlichen Zunahme von 2,9 % [195]. Die Anzahl der Fälle (nach Alter) wird anhand der Inzidenzraten, der Populationsgröße und der Sterblichkeitsraten der Allgemeinbevölkerung berechnet [252 (S. 42–73)].

Weiterhin wurde die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten, die einen AA aufweisen, T1D entwickeln aus publizierten Daten entnommen [112]. Für das altersspezifische Risiko, AA zu entwickeln, wurde ebenfalls eine publizierte Analyse herangezogen [177]. Der Anteil der Patienten mit mehreren AA, die zuvor einen AA aufwiesen, und die Progressionsrate von einem zu mehreren AA sind aus den BABYDIAB/BABYDIET-Studien verfügbar [47].

Zur Ermittlung der Progressionsraten zu den präsymptomatischen T1D-Stadien werden Angaben aus der Fr1da-Studie von Weiss et al. 2022 und aus einer Studie von Wherrett et al. 2015 kombiniert [246, 250].

Als Basis werden die Progressionsraten von Weiss et al. 2022 für den Übergang von Stadium 1 zu Stadium 2 sowie von Stadium 2 zu Stadium 3 für Kinder unter 11 Jahren aus der Allgemeinbevölkerung herangezogen [246].

Zur Berücksichtigung der unterschiedlichen altersspezifischen Progressionsraten wird die Studie von Wherrett et al. 2015 verwendet, die Erwachsene und Kinder mit Verwandten, die an

T1D erkrankt sind, umfasst. Wherrett et al. 2015 berichtet Daten für den Übergang von multiplen Autoantikörpern (Stadium 1 oder 2) zu Stadium 3 sowie von Stadium 2 zu Stadium 3, jeweils differenziert nach Altersgruppen (< 5, 5–9, 10–14, 15–19, und ≥ 20 Jahre) [250].

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Progressionsraten in den Altersgruppen werden die altersgruppenspezifischen Hazard Ratios aus Wherrett et al. 2015 verwendet, um die in Weiss et al. 2022 berichteten Kurven anzupassen (siehe Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12) [246, 250]. Konkret bedeutet dies, die Daten zum Übergang von multiplen Autoantikörpern (Stadium 1 oder 2) zu Stadium 3 aus Wherrett et al. 2015 auf die Progression von Stadium 1 zu Stadium 2 aus Weiss et al. 2022 anzuwenden sowie die Daten zum Übergang von Stadium 2 zu Stadium 3 aus Wherrett et al. 2015 auf die entsprechende Progression in Weiss et al. 2022 zu übertragen [246, 250]. Die Hazard Ratios verwenden die jüngste Altersgruppe in Wherrett et al. 2015 als Referenzkategorie, um eine Anpassung an das niedrige Medianalter der Population in Weiss et al. 2022 zu ermöglichen [246, 250].

Die mediane Progressionszeit beträgt 8,4 Jahre von Stadium 1 zu Stadium 3 und 3,1 Jahre von Stadium 2 zu Stadium 3, was eine mediane Zeit von 5,3 Jahren für den Übergang von Stadium 1 zu Stadium 2 impliziert [247].

Tabelle 3-11: Altersspezifische Daten zur Progression von Stadium 1 zu Stadium 2

Alter bei Serokonversion [Jahre]	HR	Mediane Zeit zur Progression [Jahre]
< 9 (Referenzkategorie)	1,000	5,3
10–14	0,771	6,9
15–19	0,544	9,7
≥ 20	0,393	13,5

Cox-Regression unter Verwendung der digitalisierten Daten aus [250]. Die Kategorien „Alter < 5“ und „Alter 5–9“ aus [250] wurden zu einer einzigen Kategorie „Alter < 9“ zusammengefasst, da sich ihre Kaplan-Meier-Kurven überlappten und somit ähnliche Ergebnisse für beide Gruppen nahelegen. Die Referenzkategorie war „Alter < 9“, da das Medianalter in der Fr1da-Studie bei 3 Jahren lag [246].
Quellen: [150, 246, 250]

Tabelle 3-12: Altersspezifische Daten zur Progression von Stadium 2 zu Stadium 3

Alter bei Übertritt in Stadium 2 [Jahre]	HR	Mediane Zeit zur Progression [Jahre]
< 20	1,000	3,1
≥ 20	0,253	12,3

Cox-Regression unter Verwendung der digitalisierten Daten aus [250]. Die Kategorien „Alter 5–9“, „Alter 10–14“ und „Alter 15–19“ aus [250] wurden zu einer einzigen Kategorie „Alter < 20“ zusammengefasst, da sich ihre Kaplan-Meier-Kurven überlappten und somit ähnliche Ergebnisse für diese Gruppen nahelegen. Die Referenzkategorie war „Alter < 9“, da das Medianalter in der Fr1da-Studie bei 3 Jahren lag [246].
Quellen: [150, 246, 250]

Eine Übersicht der verwendeten klinischen Parameter, auf die sich die Annahmen für die weitere Berechnung im Dossier stützen, findet sich in Tabelle 3-13. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um Referenzwerte für Kinder und Jugendliche. Diese wurden im Modell altersgruppenspezifisch angepasst.

Tabelle 3-13: Klinische Parameter des Populationsmodells mit Quellen

Parameter	Wert ^a	Quelle/Beschreibung
Anteil an Menschen mit multiplen AA, die zuvor nur einen AA aufwiesen	47 %	BABYDIAB/BABYDIET [47 (S. 411)] 62 Kinder hatten bei Serokonversion multiple AA, 55 hatten bei Serokonversion einen AA, haben aber im Verlauf mehrere AA entwickelt $55 / (55 + 62) = 47 \%$.
Anteil an Menschen mit einem AA, die T1D entwickeln	15 %	[112 (S. 1968)] 85 % der Individuen mit einem AA entwickeln innerhalb von 10 Jahren keinen symptomatischen T1D
Anteil an Patienten mit neu diagnostiziertem T1D, die einen Verwandten mit T1D haben	10 %	[222 (S. 183)]
Jährliche Wahrscheinlichkeit, von einem AA zu T1D Stadium 1 überzugehen	44,3 %	BABYDIAB/BABYDIET [47 (S. 412)] Wahrscheinlichkeit, annualisiert aus einer 2-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 0,69 ^b .
Jährliche Wahrscheinlichkeit, von T1D Stadium 1 zu T1D Stadium 2 überzugehen	12,3 %	Weiss et al., 2025 [247], [250 (S. 1978–1979)] Basiert auf einer medianen Zeit von Stadium 1 bis zur manifesten Erkrankung im Stadium 3 von 8,4 Jahren ^b
Jährliche Wahrscheinlichkeit, von T1D Stadium 2 zu T1D Stadium 3 überzugehen	20 %	Weiss et al., 2025 [247] Basiert auf einer mittleren Zeit von Stadium 2 bis zum Beginn der manifesten Erkrankung im Stadium 3 von 3,1 Jahren ^b .
<p>a: Referenzwerte für Kinder und Jugendliche. Diese wurden altersgruppenspezifisch angepasst. b: Errechnet mit der Formel $1 - \exp(\ln(1-p)/t)$, basierend auf [32 (S. 51)], wobei p die Wahrscheinlichkeit und t die Zeit darstellen. AA: Autoantikörper; T1D: Typ-1-Diabetes Quellen: [32, 47, 112, 150, 222, 247]</p>		

Ergebnisse des Populationsmodells

Mit dem beschriebenen Modell ergeben sich für das Jahr 2026 64.067 prävalente Fälle von T1D im Stadium 2 für Patienten im Alter von 8 Jahren oder älter. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 8–17 Jahren ergeben sich 11.361 prävalente Fälle und für Erwachsene ab 18 Jahren 52.706 prävalente Fälle (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Prävalente Fälle von T1D im Stadium 2 nach Altersgruppen im Jahr 2026

Altersgruppe	Prävalente Fälle von im T1D Stadium 2 ^a
8–17 Jahre	11.361
Erwachsene	52.706
Gesamt 8 Jahre und älter	64.067
a: Bei der Berechnung der Zielpopulation wurde die Anzahl der Patienten kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. T1D: Typ-1-Diabetes Quelle: [150, 202]	

Schritt 3: Bestimmung der Patienten über 8 Jahren in Deutschland 2026 mit präklinischem T1D im Stadium 2 in der GKV

Laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) waren im Jahr 2024 74.738.496 Personen in der GKV versichert, was einem Anteil von 89,42 % der deutschen Bevölkerung entspricht [37, S. 83, 221].

Bezogen auf 64.067 Personen mit T1D im Stadium 2 kann daraus eine Anzahl von 57.289 Personen mit T1D im Stadium 2 in der GKV ermittelt werden. Eine Aufschlüsselung nach Altersgruppen findet sich in Tabelle 3-15.

Tabelle 3-15: Patienten in der GKV mit T1D im Stadium 2 nach Altersgruppen im Jahr 2026

Altersgruppe	Patienten mit T1D im Stadium 2 in der GKV ^a
8–17 Jahre	10.159
Erwachsene	47.130
Gesamt 8 Jahre und älter	57.289
a: Bei der Berechnung der Zielpopulation wurde die Anzahl der Patienten kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T1D: Typ-1-Diabetes Quelle: [202]	

Limitationen

Grundsätzlich ist die Herleitung der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Aufgrund der linearen Extrapolation der Ergebnisse zur Serokonversion zu Stadium 3 von pädiatrischen Patienten auf Erwachsene aus dem Populationsmodell könnte die Zahl der Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation überschätzt sein. [6]

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Entwicklung der GKV-Zielpopulation in den kommenden Jahren wird die Extrapolation der Bevölkerungsdaten und prävalenten Fälle von T1D Stadium 2 herangezogen [150]. Es wird vereinfachend die Annahme getroffen, dass keine wesentlichen Änderungen im Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation zu erwarten sind (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: 5-Jahres-Prognose der GKV-Zielpopulation

Jahr	GKV-Zielpopulation ^a
2026	57.289
2027	58.662
2028	60.058
2029	61.495
2030	62.903
2031	64.338

a: Bei der Berechnung der Zielpopulation wurde die Anzahl der Patienten kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quelle: [150, 202]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Teplizumab	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	Beträchtlich (Hinweis)	57.289

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die gesamte Population im vorliegenden Anwendungsgebiet von Teplizumab besteht ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Teplizumab beträgt 57.289 Patienten und wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Zudem wurden internationale und national anerkannte Leitlinien und Behandlungsempfehlungen herangezogen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz des T1D in Deutschland wurde eine orientierende bibliographische Recherche durchgeführt. Zudem wurde eine Analyse von Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) der GKV sowie ein Populationsmodell zur Bestimmung der Anzahl an Patienten mit T1D im Stadium 2 beauftragt, deren Methodik in 3.2.4 beschrieben wird.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils an GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in Deutschland sowie Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Abrahamian H, Kautzky-Willer A, Rießland-Seifert A, et al. *Psychische und neurokognitive Erkrankungen und Diabetes mellitus (Update 2023)*. [Mental disorders and diabetes mellitus (Update 2023)]. Wien Klin Wochenschr. 2023; 135(Suppl 1): 225–36. <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02117-9>.
2. Achenbach P, Hummel M, Thümer L, et al. *Characteristics of rapid vs slow progression to type 1 diabetes in multiple islet autoantibody-positive children*. Diabetologia. 2013; 56(7): 1615–22. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2896-y>.
3. Achenbach P, Berner R, Bonifacio E, et al. *Früherkennung von Typ-1-Diabetes durch Inselautoantikörper-Screening – ein Positionspapier der Fr1daPlex-Projektleiter und -Schulungszentren, des BVKJ Bayern und PaedNetz Bayern e.V.* [Early Detection Of Type 1 Diabetes By Islet Autoantibody Screening: A Position Paper Of The Fr1daplex Project

- Leaders And Training Centres, BvkJ Bavaria And Paednetz (Registered) Bavaria]. *Gesundheitswesen*. 2024; 87(1): 27-37. <https://doi.org/10.1055/a-2320-2859>.
4. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. *Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange*. *Diabetes Care*. 2017; 40(12): 1622–30. <https://doi.org/10.2337/dc17-1624>.
 5. Akirav E, Kushner JA, Herold KC. *Beta-cell mass and type 1 diabetes: going, going, gone?* *Diabetes*. 2008; 57(11): 2883–8. <https://doi.org/10.2337/db07-1817>.
 6. Allen V, Mahieu A, Kasireddy E, et al. *Humanistic burden of pediatric type 1 diabetes on children and informal caregivers: systematic literature reviews*. *Diabetol Metab Syndr*. 2024; 16(1): 73. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01310-2>.
 7. Alonso GT, Coakley A, Pyle L, et al. *Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017*. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): 117–21. <https://doi.org/10.2337/dc19-0428>.
 8. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*. 2013; 36 Suppl 1(Suppl 1): S67-74. <https://doi.org/10.2337/dc13-S067>.
 9. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes - 2018*. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1): S1-S2. <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>.
 10. American Diabetes Association. *Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2024*. *Diabetes Care*. 2024; 47(Supplement_1): S1–S321. <https://doi.org/10.2337/dc24-SINT>.
 11. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025*. *Diabetes Care*. 2025; 48(Supplement_1): S27-S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>.
 12. American Diabetes Association. *Standards of Care in Diabetes - 2025. Chapter 6: Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes*. *Diabetes Care*. 2025; 48(Supplement_1): S128-S145. <https://doi.org/10.2337/dc25-S006>.
 13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*. *Diabetes Care*. 2022; 45(Suppl 1): S17-S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
 14. Anderson JE, Greene MA, Griffin JW, et al. *Diabetes and employment*. *Diabetes Care*. 2014; 37 Suppl 1: S112-7. <https://doi.org/10.2337/dc14-S112>.
 15. Arif S, Moore F, Marks K, et al. *Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated β -cell death*. *Diabetes*. 2011; 60(8): 2112–9. <https://doi.org/10.2337/db10-1643>.
 16. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. *Type 1 diabetes*. *Lancet*. 2014; 383(9911): 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7).
 17. Azimi T, Johnson J, Campbell SM, Montesanti S. *Caregiver burden among parents of children with type 1 diabetes: A qualitative scoping review*. *Heliyon*. 2024; 10(6): e27539. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27539>.

18. Bächle C, Icks A, Straßburger K, et al. *Direct diabetes-related costs in young patients with early-onset, long-lasting type 1 diabetes*. PLoS One. 2013; 8(8): e70567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070567>.
19. Bächle C, Eckert A, Kamrath C, et al. *Incidence and presentation of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents from Germany during the COVID-19 pandemic 2020 and 2021: Current data from the DPV Registry*. Diabetes Res Clin Pract. 2023; 197(n. a.): 110559. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110559>.
20. Bakay M, Pandey R, Grant SFA, Hakonarson H. *The Genetic Contribution to Type 1 Diabetes*. Curr Diab Rep. 2019; 19(11): 116. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1235-1>.
21. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al. *Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up*. Diabetes Care. 2004; 27(6): 1399–404. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1399>.
22. Barnie A, Bott M, Farrell K, et al. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study DCCT/EDIC*. Arlington (VA): ADA Clinical Compendia Series; 2024.
23. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. *Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes*. Nat Genet. 2009; 41(6): 703–7. <https://doi.org/10.1038/ng.381>.
24. Bediaga NG, Li-Wai-Suen CSN, Haller MJ, et al. *Simplifying prediction of disease progression in pre-symptomatic type 1 diabetes using a single blood sample*. Diabetologia. 2021; 64(11): 2432–44. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05523-2>.
25. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents*. Pediatr Diabetes. 2022; 23(8): 1175–87. <https://doi.org/10.1111/pedi.13410>.
26. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. *Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation*. Diabetes. 2003; 52(5): 1128–36. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.5.1128>.
27. Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsmann JM, et al. *Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: an international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10(11): 786–94. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00246-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00246-7).
28. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes*. Pediatr Diabetes. 2022; 23(8): 1432–50. <https://doi.org/10.1111/pedi.13444>.
29. Bonifacio E. *Predicting type 1 diabetes using biomarkers*. Diabetes Care. 2015; 38(6): 989–96. <https://doi.org/10.2337/dc15-0101>.
30. Bo S, Gentile L, Castiglione A, et al. *C-peptide and the risk for incident complications and mortality in type 2 diabetic patients: a retrospective cohort study after a 14-year follow-up*. Eur J Endocrinol. 2012; 167(2): 173–80. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0085>.
31. Brackenridge A, Wallbank H, Lawrenson RA, Russell-Jones D. *Emergency management of diabetes and hypoglycaemia*. Emerg Med J. 2006; 23(3): 183–5. <https://doi.org/10.1136/emj.2005.026252>.

32. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation; Chapter 3: Further developments in decision analytic models for economic evaluation*: Oxford University Press; 2006.
33. Bronner MB, Peeters MAC, Sattoe JNT, van Staa A. *The impact of type 1 diabetes on young adults' health-related quality of life*. Health Qual Life Outcomes. 2020; 18(1): 137. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01370-8>.
34. Buchmann M, Tuncer O, Auzanneau M, et al. *Inzidenz, Prävalenz und Versorgung von Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Zeittrends und sozialräumliche Lage*. J Health Monit. 2023; 8(2): 59–81. <https://doi.org/10.25646/11385.2>.
35. Bui H, To T, Stein R, et al. *Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis?* J Pediatr. 2010; 156(3): 472–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.001>.
36. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, German Modification, Version 2026; ICD-10-GM Version 2026* [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2026/index.htm>.
37. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar bis Dezember 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 30. Dezember 2024* [online]. 2024 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf.
38. Butwicka A, Frisén L, Almqvist C, et al. *Risks of psychiatric disorders and suicide attempts in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based cohort study*. Diabetes Care. 2015; 38(3): 453–9. <https://doi.org/10.2337/dc14-0262>.
39. Cabrera SM, Rigby MR, Mirmira RG. *Targeting regulatory T cells in the treatment of type 1 diabetes mellitus*. Curr Mol Med. 2012; 12(10): 1261–72. <https://doi.org/10.2174/156652412803833634>.
40. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et al. *Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children*. Diabetes Care. 2014; 37(6): 1554–62. <https://doi.org/10.2337/dc13-1904>.
41. Carr ALJ, Oram RA, Marren SM, et al. *Measurement of Peak C-Peptide at Diagnosis Informs Glycemic Control but not Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes*. J Endocr Soc. 2021; 5(10): bvab127. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab127>.
42. Chatenoud L, Bluestone JA. *CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity*. Nat Rev Immunol. 2007; 7(8): 622–32. <https://doi.org/10.1038/nri2134>.
43. Chatenoud L, Herold KC, Bach J-F, Bluestone JA. *The Teplizumab Saga: The Challenge of Not Getting Lost in Clinical Translation*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2024; k. A.(k. A.): k. A. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041600>.
44. Chatwin H, Broadley M, Valdorsdorf Jensen M, et al. *'Never again will I be carefree': a qualitative study of the impact of hypoglycemia on quality of life among adults with type 1 diabetes*. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002322>.

45. Cherkas A, Allen V, Bascle S, et al. *Humanistic Burden of Informal Caregivers of Children and Young Adults with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes (T1D): A Systematic Literature Review (SLR)*. PSSS MS. 2023. <https://doi.org/10.25040/ntsh2023.01.04>.
46. Cherubini V, Marino M, Carle F, et al. *Effectiveness of ketoacidosis prevention campaigns at diagnosis of type 1 diabetes in children: A systematic review and meta-analysis*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021; 175(n. a.): 108838. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108838>.
47. Chmiel R, Giannopoulou EZ, Winkler C, et al. *Progression from single to multiple islet autoantibodies often occurs soon after seroconversion: implications for early screening*. *Diabetologia*. 2015; 58(2): 411–3. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3443-1>.
48. Choleau C, Maitre J, Filipovic Pierucci A, et al. *Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents*. *Diabetes Metab*. 2014; 40(2): 137–42. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.11.001>.
49. Chowdhury S. *Puberty and type 1 diabetes*. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015; 19(Suppl 1): S51-4. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.155402>.
50. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents*. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19 Suppl 27(n. a.): 20–7. <https://doi.org/10.1111/pedi.12734>.
51. Dabas H, Sarin J, Madhu SV. *Insulin Adherence in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus*. *Indian J Endocrinol Metab*. 2023; 27(5): 394–7. https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_294_22.
52. Danne T, Weber B, Hartmann R, et al. *Long-term glycemic control has a nonlinear association to the frequency of background retinopathy in adolescents with diabetes. Follow-up of the Berlin Retinopathy Study*. *Diabetes Care*. 1994; 17(12): 1390–6. <https://doi.org/10.2337/diacare.17.12.1390>.
53. Dayan C, Herold KC, Simmons KM, et al. *Safety of teplizumab in stage 2 and stage 3 type 1 diabetes: integrated analysis of clinical trials; 60th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes Madrid, Spain, 9 - 13 September 2024*. *Diabetologia*. 2024; 67(Suppl 1): 337. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06226-0>.
54. DCCT Research Group. *Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual beta-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*. *The DCCT Research Group*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65(1): 30–6. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-1-30>.
55. DCCT Research Group. *Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial*. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *Ann Intern Med*. 1998; 128(7): 517–23. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-7-199804010-00001>.
56. Dehn-Hindenberg A, Saßmann H, Berndt V, et al. *Long-term Occupational Consequences for Families of Children With Type 1 Diabetes: The Mothers Take the Burden*. *Diabetes Care*. 2021; 44(12): 2656–63. <https://doi.org/10.2337/dc21-0740>.
57. Delamater AM, Wit M de, McDarby V, et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes*. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19 Suppl 27: 237–49. <https://doi.org/10.1111/pedi.12736>.

58. Deutsche Diabetes Gesellschaft. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter* [online]. 2023 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2023/S3_DM_Kinder_Jugendliche_20231113_Langfassung.pdf.
59. Deutsche Diabetes Gesellschaft. *S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes* [online]. 2023 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2023/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Version-5-20230922.pdf.
60. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Diabetes Hilfe. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2025 - Die Bestandsaufnahme* [online]. 2024 [Zugriff: 09.01.2025]. URL: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2025_final.pdfv.
61. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. *Type 1 diabetes*. *Lancet*. 2018; 391(10138): 2449–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5).
62. DPT-1 Study Group. *Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus*. *N Engl J Med*. 2002; 346(22): 1685–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012350>.
63. Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. *Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control*. *Diabetes Care*. 2017; 40(9): 1249–55. <https://doi.org/10.2337/dc17-0558>.
64. Due-Christensen M, Bruun LD, Joensen LE, et al. *Psychosocial aspects and perspectives of adult-onset type 1 diabetes: A systematic scoping review*. *Diabet Med*. 2023; 40(5): e15073. <https://doi.org/10.1111/dme.15073>.
65. Dybdal D, Tolstrup JS, Sildorf SM, et al. *Increasing risk of psychiatric morbidity after childhood onset type 1 diabetes: a population-based cohort study*. *Diabetologia*. 2018; 61(4): 831–8. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4517-7>.
66. Edqvist J, Rawshani A, Rawshani A, et al. *Trajectories in HbA1c and other risk factors among adults with type 1 diabetes by age at onset*. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021; 9(1): n. a. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002187>.
67. Eines TF, Kieczka EA, Klungnes SH, et al. *Adolescents' experiences living with type 1 diabetes mellitus: A scoping review*. *Nordic Journal of Nursing Research*. 2023. <https://doi.org/10.1177/20571585221132652>.
68. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, et al. *Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up*. *Diabetes Care*. 2011; 34(11): 2347–52. <https://doi.org/10.2337/dc11-1026>.
69. Eriksen TLM, Gaulke A, Skipper N, Svensson J. *The impact of childhood health shocks on parental labor supply*. *J Health Econ*. 2021; 78(n. a.): 102486. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2021.102486>.
70. European Medicines Agency. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus; CPMP/EWP/1080/00 Rev.2* [online]. 2023 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-or-prevention-diabetes-mellitus-revision-2_en.pdf.

71. Evans-Molina C, Sims EK, DiMeglio LA, et al. *β Cell dysfunction exists more than 5 years before type 1 diabetes diagnosis*. JCI Insight. 2018; 3(15): k. A. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120877>.
72. Ferranti SD de, Boer IH de, Fonseca V, et al. *Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association*. Diabetes Care. 2014; 37(10): 2843–63. <https://doi.org/10.2337/dc14-1720>.
73. Fowler M. *Hyperglycemic Crisis in Adults: Pathophysiology, Presentation, Pitfalls, and Prevention*. Clin Diabetes. 2009; 27(1): 19–23. <https://doi.org/10.2337/diaclin.27.1.19>.
74. Friedl N, Sporreiter M, Winkler C, et al. *Progression From Presymptomatic to Clinical Type 1 Diabetes After COVID-19 Infection*. JAMA. 2024; 332(6): 501–2. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.11174>.
75. Fröhlich-Reiterer E. *Komorbiditäten bei Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter*. Monatsschr Kinderheilkd. 2021; 169(10): 912–21. <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01249-y>.
76. Galderisi A, Carr ALJ, Martino M, et al. *Quantifying beta cell function in the preclinical stages of type 1 diabetes*. Diabetologia. 2023; 66(12): 2189–99. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06011-5>.
77. Galler A, Tittel SR, Baumeister H, et al. *Worse glycemic control, higher rates of diabetic ketoacidosis, and more hospitalizations in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes and anxiety disorders*. Pediatr Diabetes. 2021; 22(3): 519–28. <https://doi.org/10.1111/pedi.13177>.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgepräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-373 vom 29.02.2024*. 2024.
79. Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M, et al. *Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10(8): 589–96. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00141-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00141-3).
80. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. *Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes*. Diabetes Care. 2020; 43(11): 2768–75. <https://doi.org/10.2337/dc20-0187>.
81. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. *Cognitive function following diabetic ketoacidosis in young children with type 1 diabetes*. Endocrinol Diabetes Metab. 2023; 6(3): e412. <https://doi.org/10.1002/edm2.412>.
82. Giwa AM, Ahmed R, Omidian Z, et al. *Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment*. World J Diabetes. 2020; 11(1): 13–25. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i1.13>.
83. Gomber A, Ward ZJ, Ross C, et al. *Variation in the incidence of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents by world region and country income group: A scoping review*. PLOS Glob Public Health. 2022; 2(11): e0001099. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001099>.
84. Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, et al. *Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite Type 1 Diabetes TrialNet data*. Diabetes. 2012; 61(8): 2066–73. <https://doi.org/10.2337/db11-1538>.

85. Greenbaum CJ. *A Key to T1D Prevention: Screening and Monitoring Relatives as Part of Clinical Care*. Diabetes. 2021; 70(5): 1029–37. <https://doi.org/10.2337/db20-1112>.
86. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. *Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10(10): 741–60. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2).
87. Große J, Hornstein H, Manuwald U, et al. *Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression*. Horm Metab Res. 2018; 50(3): 209–22. <https://doi.org/10.1055/s-0044-102090;2>.
88. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, et al. *Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Over 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study*. Diabetes Care. 2017; 40(8): 1010–6. <https://doi.org/10.2337/dc16-2723>.
89. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Hitt S, et al. *Residual β cell function in long-term type 1 diabetes associates with reduced incidence of hypoglycemia*. J Clin Invest. 2021; 131(3): n. a. <https://doi.org/10.1172/JCI143011>.
90. Guenego A, Bouzillé G, Breitel S, et al. *Insulin Pump Failures: Has There Been an Improvement? Update of a Prospective Observational Study*. Diabetes Technol Ther. 2016; 18(12): 820–4. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0265>.
91. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes*. Horm Res Paediatr. 2024; 97(6): 529–45. <https://doi.org/10.1159/000543035>.
92. Hammersen J, Tittel SR, Warncke K, et al. *Previous diabetic ketoacidosis as a risk factor for recurrence in a large prospective contemporary pediatric cohort: Results from the DPV initiative*. Pediatr Diabetes. 2021; 22(3): 455–62. <https://doi.org/10.1111/pedi.13185>.
93. Hammersen J, Tittel SR, Kamrath C, et al. *Clinical Outcomes in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes With Early Versus Late Diagnosis: Analysis From the DPV Registry*. Diabetes Care. 2024; 47(10): 1808–17. <https://doi.org/10.2337/dc24-0625>.
94. Hammes H-P, Lemmen KD, Bertram B. *Diabetische Retinopathie und Makulopathie*. Diabetologie und Stoffwechsel. 2021; 16(S 02): S329-S335. <https://doi.org/10.1055/a-1515-9155>.
95. Hansen UM, Olesen K, Browne JL, et al. *A call for inclusion of work-related diabetes distress in the spectrum of diabetes management: Results from a cross-sectional survey among working people with type 1 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract. 2018; 140: 139–47. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.040>.
96. Harding JL, Wander PL, Zhang X, et al. *The Incidence of Adult-Onset Type 1 Diabetes: A Systematic Review From 32 Countries and Regions*. Diabetes Care. 2022; 45(4): 994–1006. <https://doi.org/10.2337/dc21-1752>.
97. Harsunen M, Haukka J, Harjutsalo V, et al. *Residual insulin secretion in individuals with type 1 diabetes in Finland: longitudinal and cross-sectional analyses*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023; 11(7): 465–73. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00123-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00123-7).

98. Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, et al. *Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group*. *Diabetes Care*. 2015; 38(4): 716–22. <https://doi.org/10.2337/dc15-0168>.
99. Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J, et al. *Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children*. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(2): 314–9. <https://doi.org/10.1111/pedi.12541>.
100. Hermann-Kleiter N, Baier G. *NFAT pulls the strings during CD4+ T helper cell effector functions*. *Blood*. 2010; 115(15): 2989–97. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-233585>.
101. Hermanns N, Kulzer B. *Psychosoziale Aspekte und Diabetes*. *Public Health Forum*. 2021; 29(4): 346–8. <https://doi.org/10.1515/pubhef-2021-0093>.
102. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. *An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes*. *N Engl J Med*. 2019; 381(7): 603–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>.
103. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, et al. *Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β -Cell Function*. *Diabetes Care*. 2023; 46(10): 1848–56. <https://doi.org/10.2337/dc23-0675>.
104. Herold KC, Delong T, Perdigoto AL, et al. *The immunology of type 1 diabetes*. *Nat Rev Immunol*. 2024; 24(6): 435–51. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00985-4>.
105. Holder M, Ehehalt S. *Significant reduction of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents with type 1 diabetes-The Stuttgart Diabetes Awareness Campaign, Germany*. *Pediatr Diabetes*. 2020; 21(7): 1227–31. <https://doi.org/10.1111/pedi.13064>.
106. Holman N, Woch E, Dayan C, et al. *National Trends in Hyperglycemia and Diabetic Ketoacidosis in Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Challenge Due to Age or Stage of Development, or Is New Thinking About Service Provision Needed?* *Diabetes Care*. 2023; 46(7): 1404–8. <https://doi.org/10.2337/dc23-0180>.
107. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. *The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care*. 2021; 44(11): 2589–625. <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>.
108. Houben J, Janssens M, Winkler C, et al. *The emotional well-being of parents with children at genetic risk for type 1 diabetes before and during participation in the POInT-study*. *Pediatr Diabetes*. 2022; 23(8): 1707–16. <https://doi.org/10.1111/pedi.13448>.
109. Hummel S, Carl J, Friedl N, et al. *Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation*. *Diabetologia*. 2023; 66(9): 1633–42. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05953-0>.
110. Icks A, Strassburger K, Baechle C, et al. *Frequency and cost of diabetic ketoacidosis in Germany--study in 12,001 paediatric patients*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013; 121(1): 58–9. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1312639>.

111. Imayama I, Plotnikoff RC, Courneya KS, Johnson JA. *Determinants of quality of life in adults with type 1 and type 2 diabetes*. Health Qual Life Outcomes. 2011; 9: 115. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-9-115>.
112. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. *Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association*. Diabetes Care. 2015; 38(10): 1964–74. <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>.
113. Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Munich. *Typ-1-Diabetes – Früherkennungstest für Verwandte; Infolyer Version 2.0, Stand: 17.10.2024* [online]. 2024 [Zugriff: 22.10.2025]. URL: https://www.typ1diabetes-frueherkennung.de/fileadmin/FRIEDA/PDF/Verwandte/Fr1da_Verwandte_Infolyer_Version_2.0_17.10.2024.pdf.
114. Iqbal S, Jayyab AA, Alrashdi AM, Reverté-Villarroya S. *The Predictive Ability of C-Peptide in Distinguishing Type 1 Diabetes From Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Endocr Pract. 2023; 29(5): 379–87. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.01.004>.
115. Jacobsen LM, Vehik K, Veijola R, et al. *Heterogeneity of DKA Incidence and Age-Specific Clinical Characteristics in Children Diagnosed With Type 1 Diabetes in the TEDDY Study*. Diabetes Care. 2022; 45(3): 624–33. <https://doi.org/10.2337/dc21-0422>.
116. Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. *Clinical Impact of Residual C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes on Glycemia and Microvascular Complications*. Diabetes Care. 2021; 44(2): 390–8. <https://doi.org/10.2337/dc20-0567>.
117. Jones AG, Hattersley AT. *The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes*. Diabet Med. 2013; 30(7): 803–17. <https://doi.org/10.1111/dme.12159>.
118. Juvenile Diabetes Research Foundation. *The stages of type 1 diabetes and why they're important* [online]. 2025 [Zugriff: 03.12.2025]. URL: <https://breakthrough1d.org.au/what-is-1d/stages/>.
119. Kakleas K, Kandyla B, Karayianni C, Karavanaki K. *Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Diabetes Metab. 2009; 35(5): 339–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2009.05.002>.
120. Karl FM, Winkler C, Ziegler A-G, et al. *Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany*. Diabetes Care. 2022; 45(4): 837–44. <https://doi.org/10.2337/dc21-1648>.
121. Kennedy B, Wernroth M-L, Langenskiöld S, et al. *The impact of child type 1 diabetes on parental incomes in a welfare state context: quasi-experimental evidence from Swedish national registers*. Diabetologia. 2025; 68(10): 2168–78. <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06492-6>.
122. Klonoff DC, Freckmann G, Heinemann L. *Insulin Pump Occlusions: For Patients Who Have Been Around the (Infusion) Block*. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(3): 451–4. <https://doi.org/10.1177/1932296817700545>.
123. Koeger M, Hummel S, Weiss A, et al. *Use of Teplizumab to delay stage 3 type 1 diabetes: generalisability of the TN10 trial to a European population* [online]. 2024 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://idsbruges2024.com/wp-content/uploads/2024/10/IDS-BOA_PDF-2.pdf.

124. Krause M, Vito G de. *Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Commonalities, Differences and the Importance of Exercise and Nutrition*. *Nutrients*. 2023; 15(19): 4279. <https://doi.org/10.3390/nu15194279>.
125. Kueh MTW, Chew NWS, Al-Ozairi E, Le Roux CW. *The emergence of obesity in type 1 diabetes*. *Int J Obes (Lond)*. 2024; 48(3): 289–301. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01429-8>.
126. Kuhlreiber WM, Washer SLL, Hsu E, et al. *Low levels of C-peptide have clinical significance for established Type 1 diabetes*. *Diabet Med*. 2015; 32(10): 1346–53. <https://doi.org/10.1111/dme.12850>.
127. Kulzer B. *Körperliche und psychische Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus*. [Physical and psychological long-term consequences of diabetes mellitus]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2022; 65(4): 503–10. <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03517-y>.
128. Kupila A, Muona P, Simell T, et al. *Feasibility of genetic and immunological prediction of type 1 diabetes in a population-based birth cohort*. *Diabetologia*. 2001; 44(3): 290–7. <https://doi.org/10.1007/s001250051616>.
129. Lachin JM, McGee P, Palmer JP. *Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial*. *Diabetes*. 2014; 63(2): 739–48. <https://doi.org/10.2337/db13-0881>.
130. Lachin JM, Bebu I, Nathan DM. *The Beneficial Effects of Earlier Versus Later Implementation of Intensive Therapy in Type 1 Diabetes*. *Diabetes Care*. 2021; 44(10): 2225–30. <https://doi.org/10.2337/dc21-1331>.
131. Laing SP, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. *Psychosocial and socioeconomic risk factors for premature death in young people with type 1 diabetes*. *Diabetes Care*. 2005; 28(7): 1618–23. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1618>.
132. Lam A, Dayan C, Herold KC. *A little help from residual β cells has long-lasting clinical benefits*. *J Clin Invest*. 2021; 131(3): 1–4. <https://doi.org/10.1172/JCI143683>.
133. Law GU, Walsh J, Queralt V, Nouwen A. *Adolescent and parent diabetes distress in type 1 diabetes: the role of self-efficacy, perceived consequences, family responsibility and adolescent-parent discrepancies*. *J Psychosom Res*. 2013; 74(4): 334–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.12.009>.
134. Lechleitner M, Kaser S, Hoppichler F, et al. *Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus (Update 2023)*. [Diagnosis and insulin therapy of type 1 diabetes mellitus (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2023; 135(Suppl 1): 98–105. <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02182-8>.
135. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. *A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes*. *Diabetes Ther*. 2017; 8(3): 475–87. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0265-4>.
136. Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, et al. *Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges*. *Diabetes Care*. 2021; 44(11): 2449–56. <https://doi.org/10.2337/dc21-0770>.
137. Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M, et al. *Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes*. *N Engl J Med*. 2014; 371(21): 1972–82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408214>.

138. Linsley PS, Long SA. *Enforcing the checkpoints: harnessing T-cell exhaustion for therapy of T1D*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019; 26(4): 213–8. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000488>.
139. Lipponen K, Gombos Z, Kiviniemi M, et al. *Effect of HLA class I and class II alleles on progression from autoantibody positivity to overt type 1 diabetes in children with risk-associated class II genotypes*. *Diabetes*. 2010; 59(12): 3253–6. <https://doi.org/10.2337/db10-0167>.
140. Liu S, Kuja-Halkola R, Larsson H, et al. *Neurodevelopmental Disorders, Glycemic Control, and Diabetic Complications in Type 1 Diabetes: a Nationwide Cohort Study*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(11): e4459–e4470. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab467>.
141. Liu S, Ludvigsson JF, Lichtenstein P, et al. *Educational Outcomes in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes and Psychiatric Disorders*. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(4): e238135. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.8135>.
142. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. *Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010*. *JAMA*. 2015; 313(1): 37–44. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16425>.
143. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, et al. *Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis*. *Diabetes Nutr Metab*. 2002; 15(4): 246–51.
144. Ludvigsson J, Cuthbertson D, Becker DJ, et al. *Increasing plasma glucose before the development of type 1 diabetes-the TRIGR study*. *Pediatr Diabetes*. 2021; 22(7): 974–81. <https://doi.org/10.1111/pedi.13251>.
145. Lundgren M, Sahlin Å, Svensson C, et al. *Reduced morbidity at diagnosis and improved glycemic control in children previously enrolled in DiPiS follow-up*. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15(7): 494–501. <https://doi.org/10.1111/pedi.12151>.
146. Lundgren M, Jonsdottir B, Elding Larsson H. *Effect of screening for type 1 diabetes on early metabolic control: the DiPiS study*. *Diabetologia*. 2019; 62(1): 53–7. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4706-z>.
147. Lyons SK, Libman IM, Sperling MA. *Clinical review: Diabetes in the adolescent: transitional issues*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(12): 4639–45. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2890>.
148. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. *Epidemiology of type 1 diabetes*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39(3): 481–97. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011>.
149. Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, et al. *C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective*. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 24(10): 1912–26. <https://doi.org/10.1111/dom.14785>.
150. Mahieu A, Alsaleh AJO, Clemmet T, et al. *The Estimation of the Prevalent Presymptomatic Type 1 Diabetes Population in Germany Using a Patient Funnel Model* [online]. 2025 [Zugriff: 13.01.2026]. URL: https://www.ispor.org/docs/default-source/cti-meeting-21305-documents/8cb4b23f-9092-4a91-b19c-becabdc324df.pdf?sfvrsn=e4a1fab_0.

151. Mao Y, Zhong W. *HbA1c Variability as an Independent Risk Factor for Microvascular Complications in Type 1 Diabetes*. J Diabetes Sci Technol. 2024; 18(2): 380–8. <https://doi.org/10.1177/19322968221100833>.
152. Marcus BA, Achenbach P, Ziegler A-G. *Typ-1-Diabetes: Früherkennung und Ansätze zur Prävention*. Diabetologe. 2020; 16(7): 654–61. <https://doi.org/10.1007/s11428-020-00668-x>.
153. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes*. Eur Heart J. 2023; 44(39): 4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>.
154. McGee P, Steffes M, Nowicki M, et al. *Insulin secretion measured by stimulated C-peptide in long-established Type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) cohort: a pilot study*. Diabet Med. 2014; 31(10): 1264–8. <https://doi.org/10.1111/dme.12504>.
155. McKeigue PM, Spiliopoulou A, McGurnaghan S, et al. *Persistent C-peptide secretion in Type 1 diabetes and its relationship to the genetic architecture of diabetes*. BMC Med. 2019; 17(1): 165. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1392-8>.
156. Mellor J, Jeyam A, Beulens JWJ, et al. *Role of Systemic Factors in Improving the Prognosis of Diabetic Retinal Disease and Predicting Response to Diabetic Retinopathy Treatment*. Ophthalmol Sci. 2024; 4(4): 100494. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2024.100494>.
157. Mellor JH, Blackburn LAK, McGurnaghan SJ, et al. *Long-term effect of C-peptide on clinical outcomes in the Scottish Type 1 Bioresource cohort; 20th IDS Congress 2024, 4-8 November 2024, Bruges, Belgium, Book of Abstracts; 2024*.
158. Mendez Y, Surani S, Varon J. *Diabetic ketoacidosis: Treatment in the intensive care unit or general medical/surgical ward?* World J Diabetes. 2017; 8(2): 40–4. <https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i2.40>.
159. Mendorf S, Heimrich KG, Mühlhammer HM, et al. *Trajectories of quality of life in people with diabetes mellitus: results from the survey of health, ageing and retirement in Europe*. Front Psychol. 2023; 14: 1301530. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1301530>.
160. Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, et al. *Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA)*. Diabetologia. 2020; 63(12): 2501–20. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05263-9>.
161. Müller-Wieland D, Miszon M, Dunstheimer D, et al. *C-Peptid als Surrogatparameter einer residualen Beta-Zellfunktion bei Typ-1-Diabetes und ihre mögliche klinische Bedeutung*. Diabetologie und Stoffwechsel. 2024; 19(06): 433–43. <https://doi.org/10.1055/a-2377-7108>.
162. Nagy G, Szekely TE, Somogyi A, et al. *New therapeutic approaches for type 1 diabetes: Disease-modifying therapies*. World J Diabetes. 2022; 13(10): 835–50. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i10.835>.

163. Narendran P. *Screening for type 1 diabetes: are we nearly there yet?* Diabetologia. 2019; 62(1): 24–7. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4774-0>.
164. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med. 1993; 329(14): 977–86. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
165. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. *Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005).* Arch Intern Med. 2009; 169(14): 1307–16. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.193>.
166. Nathan DM. *The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview.* Diabetes Care. 2014; 37(1): 9–16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>.
167. Neves ALD, Martins LEG, Gabbay MAL, et al. *Insulin infusion sets associated with adverse events: strategies for improved diabetes education.* Front Med (Lausanne). 2023; 10: 1275394. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1275394>.
168. Ng SM, Corbett T, Doble E, et al. *Managing the psychosocial impact of type 1 diabetes in young people.* BMJ. 2022; 377: e070530. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070530>.
169. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RIG, et al. *Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes.* Diabet Med. 2013; 30(7): 767–77. <https://doi.org/10.1111/dme.12245>.
170. Nielsen HB, Ovesen LL, Mortensen LH, et al. *Type 1 diabetes, quality of life, occupational status and education level - A comparative population-based study.* Diabetes Res Clin Pract. 2016; 121(k. A.): 62–8. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.08.021>.
171. Nip ASY, Reboussin BA, Dabelea D, et al. *Disordered Eating Behaviors in Youth and Young Adults With Type 1 or Type 2 Diabetes Receiving Insulin Therapy: The SEARCH for Diabetes in Youth Study.* Diabetes Care. 2019; 42(5): 859–66. <https://doi.org/10.2337/dc18-2420>.
172. Nirantharakumar K, Mohammed N, Toulis KA, et al. *Clinically meaningful and lasting HbA1c improvement rarely occurs after 5 years of type 1 diabetes: an argument for early, targeted and aggressive intervention following diagnosis.* Diabetologia. 2018; 61(5): 1064–70. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4574-6>.
173. Oram RA, Jones AG, Besser REJ, et al. *The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells.* Diabetologia. 2014; 57(1): 187–91. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3067-x>.
174. Oram RA, McDonald TJ, Shields BM, et al. *Most people with long-duration type 1 diabetes in a large population-based study are insulin microsecretors.* Diabetes Care. 2015; 38(2): 323–8. <https://doi.org/10.2337/dc14-0871>.
175. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, et al. *C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an*

- ADA workshop, 21-22 October 2001.* Diabetes. 2004; 53(1): 250–64.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.53.1.250>.
176. Panero F, Novelli G, Zucco C, et al. *Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients.* Diabetes Care. 2009; 32(2): 301–5. <https://doi.org/10.2337/dc08-1241>.
177. Parikka V, Näntö-Salonen K, Saarinen M, et al. *Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk.* Diabetologia. 2012; 55(7): 1926–36.
<https://doi.org/10.1007/s00125-012-2523-3>.
178. Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, et al. *Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children.* Diabetes Care. 2013; 36(2): 348–54. <https://doi.org/10.2337/dc12-0445>.
179. Peper JS, Dahl RE. *Surging Hormones: Brain-Behavior Interactions During Puberty.* Curr Dir Psychol Sci. 2013; 22(2): 134–9. <https://doi.org/10.1177/0963721412473755>.
180. Plener PL, Molz E, Berger G, et al. *Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes.* Pediatr Diabetes. 2015; 16(1): 58–66.
<https://doi.org/10.1111/pedi.12130>.
181. Pociot F, Lernmark Å. *Genetic risk factors for type 1 diabetes.* Lancet. 2016; 387(10035): 2331–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30582-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30582-7).
182. Pöllänen PM, Ryhänen SJ, Toppari J, et al. *Dynamics of Islet Autoantibodies During Prospective Follow-Up From Birth to Age 15 Years.* J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(12): e4638–51. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa624>.
183. Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, et al. *Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases: A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine.* J Pers Med. 2023; 13(3): 422. <https://doi.org/10.3390/jpm13030422>.
184. Quinn LM, Swaby R, Tatovic D, et al. *What does the licensing of teplizumab mean for diabetes care?* Diabetes Obes Metab. 2023; 25(8): 2051–7.
<https://doi.org/10.1111/dom.15071>.
185. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, et al. *Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes.* N Engl J Med. 2023; 389(23): 2151–61.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308743>.
186. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. *Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes.* N Engl J Med. 2017; 376(15): 1407–18.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>.
187. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. *Range of Risk Factor Levels: Control, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus.* Circulation. 2017; 135(16): 1522–31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025961>.
188. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. *Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study.* Lancet. 2018; 392(10146): 477–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X).
189. Rechenberg K, Koerner Ms R. *General Anxiety, Diabetes-Specific Anxiety, and Quality of Life in Adolescents With Type 1 Diabetes.* Sci Diabetes Self Manag Care. 2022; 48(6): 469–75. <https://doi.org/10.1177/26350106221125689>.

190. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. *Genetics of type 1 diabetes*. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(3): 346–53. <https://doi.org/10.1111/pedi.12597>.
191. Reitzle L, Heidemann C, Jacob J, et al. *Incidence of type 1 and type 2 diabetes before and during the COVID-19 pandemic in Germany: analysis of routine data from 2015 to 2021*. *J Health Monit*. 2023; 8(Suppl 5): 2–25. <https://doi.org/10.25646/11730>.
192. Rewers A. *Diabetes in America; Acute Metabolic Complications in Diabetes*. 3rd ed.: Bethesda (MD); 2018.
193. Rickels MR, Evans-Molina C, Bahnson HT, et al. *High residual C-peptide likely contributes to glycemic control in type 1 diabetes*. *J Clin Invest*. 2020; 130(4): 1850–62. <https://doi.org/10.1172/JCI134057>.
194. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, et al. *Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(5): 377–90. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30014-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30014-1).
195. Robert Koch-Institut. *Diabetes Surveillance: Incidence of type 1 diabetes* [online]. 2024 [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/EN/diabetes-in-germany/child/1-01_Incidence_of_type_1_diabetes.html.
196. Robert Koch-Institut. *Incidence of type 1 diabetes* [online]. 2024 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/EN/diabetes-in-germany/child/1-01_Incidence_of_type_1_diabetes.html.
197. Robert Koch-Institut. *Prevalence of type 1 diabetes* [online]. 2024 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/EN/diabetes-in-germany/child/2-11_Prevalence_of_type_1_diabetes.html.
198. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. *Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?)*. *Nat Rev Endocrinol*. 2021; 17(3): 150–61. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00443-4>.
199. Rogers MAM, Kim C, Banerjee T, Lee JM. *Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study*. *BMC Med*. 2017; 15(1): 199. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0958-6>.
200. Salomon B, Lenschow DJ, Rhee L, et al. *B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+CD25+ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes*. *Immunity*. 2000; 12(4): 431–40. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80195-8](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80195-8).
201. Samuelsson J, Bertilsson R, Bülow E, et al. *Autoimmune comorbidity in type 1 diabetes and its association with metabolic control and mortality risk in young people: a population-based study*. *Diabetologia*. 2024; 67(4): 679–89. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06086-8>.
202. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *Herleitung der GKV-Zielpopulation*. 2026.
203. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *Vorgezogene Kosten*. 2026.
204. Saßmann H, Kim-Dorner S-J, Berndt V, et al. *Understanding Daily, Emotional, and Physical Burdens and Needs of Parents Caring for Children with Type 1 Diabetes*. *J Diabetes Res*. 2022; 2022(n. a.): 9604115. <https://doi.org/10.1155/2022/9604115>.
205. Schmidt C, Reitzle L, Dreß J, et al. *Prävalenz und Inzidenz des dokumentierten Diabetes mellitus – Referenzauswertung für die Diabetes-Surveillance auf Basis von Daten aller gesetzlich Krankenversicherten*. [Prevalence and incidence of documented

- diabetes based on health claims data-reference analysis for diabetes surveillance in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2020; 63(1): 93–102. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-03068-9>.
206. Seewoodhary J, Silveira A. *Teplizumab – preventative approaches to type 1 diabetes mellitus*. *Practical Diabetes*. 2023; 40(2): 35. <https://doi.org/10.1002/pdi.2448>.
207. Sendela J, Zduńczyk B, Trippenbach-Dulska H, Szypowska A. *Prevalence of depressive symptoms in school aged children with type 1 diabetes - a questionnaire study*. *Psychiatr Pol*. 2015; 49(5): 1005–16. <https://doi.org/10.12740/PP/35649>.
208. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. *Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial*. *Lancet*. 2011; 378(9790): 487–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60931-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60931-8).
209. Shields BM, McDonald TJ, Oram R, et al. *C-Peptide Decline in Type 1 Diabetes Has Two Phases: An Initial Exponential Fall and a Subsequent Stable Phase*. *Diabetes Care*. 2018; 41(7): 1486–92. <https://doi.org/10.2337/dc18-0465>.
210. Sims EK, Chaudhry Z, Watkins R, et al. *Elevations in the Fasting Serum Proinsulin-to-C-Peptide Ratio Precede the Onset of Type 1 Diabetes*. *Diabetes Care*. 2016; 39(9): 1519–26. <https://doi.org/10.2337/dc15-2849>.
211. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. *Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals*. *Sci Transl Med*. 2021; 13(583): eabc8980. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc8980>.
212. Sims EK, Cuthbertson D, Ferrat LA, et al. *IA-2A positivity increases risk of progression within and across established stages of type 1 diabetes*. *Diabetologia*. 2025; 68(5): 993–1004. <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06382-x>.
213. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. *Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis*. *Diabetes*. 2017; 66(2): 241–55. <https://doi.org/10.2337/db16-0806>.
214. Sparring V, Nyström L, Wahlström R, et al. *Diabetes duration and health-related quality of life in individuals with onset of diabetes in the age group 15-34 years - a Swedish population-based study using EQ-5D*. *BMC Public Health*. 2013; 13(n. a.): 377. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-377>.
215. Srikanta S, Ganda OP, Rabizadeh A, et al. *First-degree relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. Islet-cell antibodies and abnormal insulin secretion*. *N Engl J Med*. 1985; 313(8): 461–4. <https://doi.org/10.1056/NEJM198508223130801>.
216. Stahl-Pehe A, Rosenbauer J. *Inzidenz und Prävalenz des Typ-1-Diabetes in Deutschland*. *Diabetologe*. 2019; 15(3): 206–16. <https://doi.org/10.1007/s11428-018-0438-4>.
217. Stahl-Pehe A, Kamrath C, Prinz N, et al. *Prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in Germany from 2002 to 2020: A study based on electronic health record data from the DPV registry*. *J Diabetes*. 2022; 14(12): 840–50. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13339>.
218. Stahl-Pehe A, Baechle C, Lanzinger S, et al. *Trends in the incidence of type 1 diabetes and type 2 diabetes in children and adolescents in North Rhine-Westphalia, Germany, from 2002 to 2022*. *Diabetes Metab*. 2024; 50(5): 101567. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2024.101567>.

219. Stahl-Pehe A, Baechle C, Lanzinger S, et al. *Type 1 diabetes incidence curves differ by age for girls and boys between 1996 and 2022: Results from the North Rhine-Westphalia diabetes Registry, Germany*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025; n. a.(220): 111996. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.111996>.
220. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerungsstand nach Nationalität und Geschlecht* [online]. 2024 [Zugriff: 04.02.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/deutsche-nichtdeutsche-bevoelkerung-nach-geschlecht-deutschland.html>.
221. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre* [online]. 2025 [Zugriff: 03.10.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0005/search/s/MTIOMTE=>.
222. Steck AK, Rewers MJ. *Genetics of type 1 diabetes*. *Clin Chem*. 2011; 57(2): 176–85. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.148221>.
223. Steck AK, Larsson HE, Liu X, et al. *Residual beta-cell function in diabetes children followed and diagnosed in the TEDDY study compared to community controls*. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(8): 794–802. <https://doi.org/10.1111/pedi.12485>.
224. Steck AK, Dong F, Geno Rasmussen C, et al. *CGM Metrics Predict Imminent Progression to Type 1 Diabetes: Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study*. *Diabetes Care*. 2022; 45(2): 365–71. <https://doi.org/10.2337/dc21-0602>.
225. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. *Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial*. *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 832–6. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.832>.
226. Subasinghe SS, Bongetti E, O'Brien CL, et al. *A Review of the Prevalence and Associations of Depression and Anxiety in Type 1 Diabetes Mellitus*. *DMD*. 2015; 2(1): 1–11. <https://doi.org/10.24966/DMD-201X/100007>.
227. Subramanian S, Khan F, Hirsch IB. *New advances in type 1 diabetes*. *BMJ*. 2024; 384(n. a.): e075681. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075681>.
228. Sussman M, Benner J, Haller MJ, et al. *Estimated Lifetime Economic Burden of Type 1 Diabetes*. *Diabetes Technol Ther*. 2020; 22(2): 121–30. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0398>.
229. Taraban L, Wasserman R, Cao VT, et al. *Diabetes-Related Worries and Coping Among Youth and Young Adults With Type 1 Diabetes*. *J Pediatr Psychol*. 2022; 47(10): 1145–55. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsac055>.
230. Thakkar S, Chopra A, Nagendra L, et al. *Teplizumab in Type 1 Diabetes Mellitus: An Updated Review*. *touchREV Endocrinol*. 2023; 19(2): 22–30. <https://doi.org/10.17925/EE.2023.19.2.7>.
231. The DCCT/EDIC Study Research Group. *Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up*. *Diabetes Care*. 2016; 39(5): 686–93. <https://doi.org/10.2337/dc15-1990>.
232. Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et al. *Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes*. *Diabetologia*. 2019; 62(7): 1167–72. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4863-8>.

233. Thomas NJ, Jones AG. *The challenges of identifying and studying type 1 diabetes in adults*. *Diabetologia*. 2023; 66(12): 2200–12. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06004-4>.
234. Tooley JE, Vudattu N, Choi J, et al. *Changes in T-cell subsets identify responders to FcR-nonbinding anti-CD3 mAb (teplizumab) in patients with type 1 diabetes*. *Eur J Immunol*. 2016; 46(1): 230–41. <https://doi.org/10.1002/eji.201545708>.
235. Tran-Duy A, Knight J, Clarke PM, et al. *Development of a life expectancy table for individuals with type 1 diabetes*. *Diabetologia*. 2021; 64(10): 2228–36. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05503-6>.
236. Trief PM, Sandberg JG, Dimmock JA, et al. *Personal and relationship challenges of adults with type 1 diabetes: a qualitative focus group study*. *Diabetes Care*. 2013; 36(9): 2483–8. <https://doi.org/10.2337/dc12-1718>.
237. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. *Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report*. *Diabetes Care*. 2024; 47(8): 1257–75. <https://doi.org/10.2337/dci24-0032>.
238. van Belle TL, Coppieters KT, Herrath MG von. *Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies*. *Physiol Rev*. 2011; 91(1): 79–118. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2010>.
239. van den Boom L, Kostev K, Kuss O, et al. *Type 1 diabetes incidence in children and adolescents during the COVID-19 pandemic in Germany*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 193(n. a.): 110146. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110146>.
240. Vandage Health Economics Analytics. *Economic Burden of T1DM After Disease Onset; A Claims Data Analysis*. 2025.
241. Vehik K, Boulware D, Killian M, et al. *Rising Hemoglobin A1c in the Nondiabetic Range Predicts Progression of Type 1 Diabetes As Well As Oral Glucose Tolerance Tests*. *Diabetes Care*. 2022; 45(10): 2342–9. <https://doi.org/10.2337/dc22-0828>.
242. Venugopal SK, Mowery ML, Jialal I. *Biochemistry, C Peptide*. [Updated 2023 Aug 1] [online]. 2025 [Zugriff: 07.04.2025]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526026/>.
243. Voeltz D, Brinks R, Tönnies T, Hoyer A. *Future number of people with diagnosed type 1 diabetes in Germany until 2040: an analysis based on claims data*. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023; 11(2): e003156. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003156>.
244. Waldron-Lynch F, Herold KC. *Immunomodulatory therapy to preserve pancreatic β -cell function in type 1 diabetes*. *Nat Rev Drug Discov*. 2011; 10(6): 439–52. <https://doi.org/10.1038/nrd3402>.
245. Wang C, Wang Y, Zheng W, et al. *Assessment of Adverse Events of Teplizumab: A Real-world Pharmacovigilance Study Based on the FDA Adverse Event Reporting System*. *Clin Ther*. 2025; 47(12): 1143–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2025.09.009>.
246. Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F, et al. *Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening*. *Diabetologia*. 2022; 65(12): 2121–31. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05780-9>.
247. Weiss A, Chakievska L, Achenbach P, et al. *Stratifying the Rate of Disease Progression by Progression Likelihood Scores in Children and Adolescents With Stage 1*

- and Stage 2 Type 1 Diabetes in Germany.* Diabetes Care. 2026; 49(2): 1–9. <https://doi.org/10.2337/dc25-2184>.
248. Weissberg-Benchell J, Wolpert H, Anderson BJ. *Transitioning from pediatric to adult care: a new approach to the post-adolescent young person with type 1 diabetes.* Diabetes Care. 2007; 30(10): 2441–6. <https://doi.org/10.2337/dc07-1249>.
249. Wersäll JH, Adolfsson P, Forsander G, et al. *Delayed referral is common even when new-onset diabetes is suspected in children. A Swedish prospective observational study of diabetic ketoacidosis at onset of Type 1 diabetes.* Pediatr Diabetes. 2021; 22(6): 900–8. <https://doi.org/10.1111/pedi.13229>.
250. Wherrett DK, Chiang JL, Delamater AM, et al. *Defining pathways for development of disease-modifying therapies in children with type 1 diabetes: a consensus report.* Diabetes Care. 2015; 38(10): 1975–85. <https://doi.org/10.2337/dc15-1429>.
251. Wit M de, Gajewska KA, Goethals ER, et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes.* Pediatr Diabetes. 2022; 23(8): 1373–89. <https://doi.org/10.1111/pedi.13428>.
252. World Health Organization. *World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs* [online]. 2020 [Zugriff: 13.05.2025]. URL: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/e833fd38-1f77-4272-909e-db45a5e83852/content>.
253. Xie QY, Oh S, Wong A, et al. *Immune responses to gut bacteria associated with time to diagnosis and clinical response to T cell-directed therapy for type 1 diabetes prevention.* Sci Transl Med. 2023; 15(719): eadh0353. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adh0353>.
254. Xu P, Wu Y, Zhu Y, et al. *Prognostic performance of metabolic indexes in predicting onset of type 1 diabetes.* Diabetes Care. 2010; 33(12): 2508–13. <https://doi.org/10.2337/dc10-0802>.
255. Yosten GLC, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. *Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide.* Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014; 307(11): E955–68. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00130.2014>.
256. Young-Hyman D, Groot M de, Hill-Briggs F, et al. *Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association.* Diabetes Care. 2016; 39(12): 2126–40. <https://doi.org/10.2337/dc16-2053>.
257. Zaharia OP, Lanzinger S, Rosenbauer J, et al. *Comorbidities in Recent-Onset Adult Type 1 Diabetes: A Comparison of German Cohorts.* Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13(n. a.): 760778. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.760778>.
258. Zaharieva DP, Messer LH, Paldus B, et al. *Glucose Control During Physical Activity and Exercise Using Closed Loop Technology in Adults and Adolescents with Type 1 Diabetes.* Can J Diabetes. 2020; 44(8): 740–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2020.06.003>.
259. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. *Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children.* JAMA. 2013; 309(23): 2473–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285>.
260. Ziegler A-G. *The countdown to type 1 diabetes: when, how and why does the clock start?* Diabetologia. 2023; 66(7): 1169–78. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05927-2>.

261. Zimmer RT, Auth A, Schierbauer J, et al. *(Hybrid) Closed-Loop Systems: From Announced to Unannounced Exercise*. *Diabetes Technol Ther.* 2023; 2023(k. A.): k. A. <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0293>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-26 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen

Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Teplizumab	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	Einmal tägliche i.v. Anwendung über einen 14-tägigen Behandlungszyklus nach dem in der Fachinformation vorgegebenen Dosierungsschema (abhängig von der KOF)	1	14	14
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; T1D: Typ-1-Diabetes</p> <p>Quelle: [11]</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Teplizumab

Teplizumab ist zugelassen als Einmaltherapie zur Behandlung von Erwachsenen sowie pädiatrischen Patienten ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2, um das Fortschreiten des T1D in das Stadium 3 zu verzögern. Teplizumab wird einmal täglich i.v. (intravenös) als mindestens 30-minütige Infusion über einen einmaligen 14-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Die

Dosistitration erfolgt gemäß Fachinformation in Abhängigkeit der Körperoberfläche (KOF) [11].

Zweckmäßige Vergleichstherapie: beobachtendes Abwarten

Die Kosten der zVT sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher wird nachfolgend auf eine detaillierte Darstellung der Kosten der einzelnen Therapieoptionen verzichtet.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Teplizumab	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	14 (Einmaliger Behandlungszyklus im <u>1. Behandlungsjahr</u>)	<u>1.–14. Behandlungstag</u> 1 × 2 mg-DF ^a : 2.000 µg	14 × 2 mg-DF: 28.000 µg

Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	<u>1. Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Die entsprechend des Körpergewichtes benötigte Menge wird aus einer rekonstituierten Durchstechflasche mit 2 mg Teplizumab entnommen. Entsprechend den Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung ist der ungenutzte Anteil der verbleibenden Teplizumab-Lösung zu entsorgen [11]. Daher wird pro Gabe unter Berücksichtigung des Verwurfs ein Verbrauch von 2 mg angesetzt.</p> <p>DF: Durchstechflasche; T1D: Typ-1-Diabetes</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel: Teplizumab

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe von Teplizumab wurden der Fachinformation entnommen [11]. Teplizumab wird einmalig im 1. Behandlungsjahr einmal täglich über einen 14-tägigen Behandlungszyklus i.v. als mindestens 30-minütige Infusion verabreicht. Dabei erfolgt die Dosistitration gemäß Fachinformation einem festgelegten Schema (siehe Tabelle 3-20). Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem Vorgehen des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch einzubeziehen.

Tabelle 3-20: Dosistitration von Teplizumab gemäß Fachinformation

Behandlungstag	Dosis [$\mu\text{g}/\text{m}^2$ KOF]
1	65
2	125
3	250
4	500
5–14	1.030
Quelle: [11] KOF: Körperoberfläche	

Die Gesamtdosis für die 14-tägige Behandlung beträgt $11.240 \mu\text{g}/\text{m}^2$. Für die Bestimmung des durchschnittlichen Körpergewichts, der durchschnittlichen Körpergröße und die daraus resultierende Berechnung der Körperoberfläche nach Mosteller wurde für erwachsene Patienten der Mikrozensus 2021 des Statistischen Bundesamts herangezogen [8, 16].

Bei erwachsenen Patienten mit einem im Mikrozensus 2021 angegebenen durchschnittlichen Körpergewicht von 77,70 kg und einer Körperoberfläche von $1,93 \text{ m}^2$ wird mit diesem

Dosierungsschema gerundet 21,69 mg Teplizumab verabreicht [16]. Entsprechend den Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung ist unabhängig vom Körpergewicht der ungenutzte Anteil der verbleibenden Teplizumab-Lösung zu verwerfen, daher wird unter Berücksichtigung des Verwurfs ein Verbrauch von 2 mg pro Gabe angesetzt [11].

Zweckmäßige Vergleichstherapie: beobachtendes Abwarten

Die Kosten der zVT sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher wird nachfolgend auf eine detaillierte Darstellung der Kosten der einzelnen Therapieoptionen verzichtet.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Teplizumab	2 mg Packung: AVP: 12.139,56 €	11.447,79 € [1,77 € ^a ; 690,00 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V		
b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V		

AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-21 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) bzw. Festbeträge (FB) (jeweils inklusive 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT ab. Sofern zutreffend, wurden dabei berücksichtigt:

- der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel,
- der Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel).

Die genannten Abschläge werden jeweils vom AVP bzw. FB subtrahiert. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird jeweils die Packung verwendet, welche den Jahresverbrauch am kostengünstigsten abbildet. Es werden nur verkehrsfähige Packungen aufgeführt, die sich im Vertrieb befinden oder in Kürze in Vertrieb sein werden und die nach der Packungsgrößenverordnung erstattungsfähig sind.

Alle Preisangaben stammen aus der Lauer-Taxe (Stand Januar 2026).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: beobachtendes Abwarten

Die Kosten der zVT sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher wird nachfolgend auf eine detaillierte Darstellung der Kosten der einzelnen Therapieoptionen verzichtet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel^a				
Teplizumab	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	1. Behandlungsjahr: Antipyretikum: Ibuprofen 200 mg, oral (Prämedikation)	5	5
		1. Behandlungsjahr: Antihistamin: Diphenhydramin 50 mg, oral (Prämedikation)	5	5
		1. Behandlungsjahr: Antiemetikum: Dimenhydrinat 50 mg, oral (Prämedikation)	5	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	1. Behandlungsjahr und Folgejahre: Patientenindividuell unterschiedlich		
a: Für die verschiedenen Wirkstoffklassen wurde jeweils die wirtschaftlichste Möglichkeit dargestellt. T1D: Typ-1-Diabetes Quelle: [11]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT bestehen. Hierbei sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, welche mit der

Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie durch Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Teplizumab

Es fallen durch die Verwendung begleitender Arzneimittel bei einer Behandlung mit Teplizumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. An den ersten 5 Tagen des Behandlungszyklus werden Patienten gemäß Fachinformation zur Abmilderung eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) zusätzlich mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR,) oder Paracetamol sowie einem Antihistaminikum und/oder einem Antiemetikum behandelt [11].

Im weiteren Dossier werden beispielhaft die kostengünstigsten Wirkstoffe der jeweiligen Wirkstoffklassen als Berechnungsgrundlage verwendet. Hierbei handelt es sich um das NSAR Ibuprofen, das Antihistaminikum Diphenhydramin und das Antiemetikum Dimenhydrinat.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: beobachtendes Abwarten

Bei der zVT „beobachtendes Abwarten“ kommt es nicht regelhaft zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Jedoch kommt es durch die Behandlung mit Teplizumab zu einer Verzögerung der Manifestation des klinischen T1D in Stadium 3 um im Median 2,05–2,7 Jahre, was T1D-assoziierte Kosten ebenfalls um diesen Zeitraum verzögert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) [15]. Dadurch fallen Kosten für die Behandlung eines manifesten T1D (Stadium 3) mit Insulinen sowie T1D-spezifische Hilfsmittel wie Messgeräte und Teststreifen zur manuellen Blutglukosemessung, rtCGM-Systeme zur kontinuierlichen Überwachung der Blutglukosespiegel, Spritzen und Pens zur Insulin-Applikation, sowie Insulinpumpen-Systeme erst später an (siehe Tabelle 3-24). Diese jährlichen Kosten fallen bei unbehandelten zVT-Patienten durch früheres Eintreten der manifesten T1D-Erkrankung früher und in jedem der differenten Behandlungsjahre an.

Zur Abschätzung von T1D-spezifischen Kosten wurde basierend auf Krankenkassendaten der BARMER eine retrospektive Kohortenstudie auf Basis von GKV-Leistungsdaten für die Jahre 2017 bis 2023 durchgeführt [18]. Um die dem T1D zuzuschreibenden (Mehr-) Kosten zu ermitteln, mussten die Patienten von ihrer Diagnose bis zur Zensierung verfolgt und mit einer gematchten Kontrollgruppe ohne T1D-Diagnose verglichen werden.

Insgesamt fallen laut dieser Kassendatenanalyse bei manifester Erkrankung über alle Altersgruppen hinweg jährlich T1D-spezifische Kosten von 5.114,74 € an [18].

rtCGM-Systeme werden im klinischen Alltag regelhaft bei T1D-Patienten zur Überwachung der Erkrankung, der Therapieeinstellung und der Therapiesteuerung angewendet und sind ein wichtiger Bestandteil der Versorgung von T1D-Patienten. Dieses Vorgehen wird ebenfalls in den gültigen Leitlinien zur T1D-Therapie zum glykämischen Management und insbesondere zur Vermeidung von Hypoglykämien empfohlen [1–3, 9, 10]. Anhand einer Alarmfunktion mit individuell einstellbaren Grenzwerten warnt das rtCGM-Gerät vor dem Erreichen zu hoher oder

zu niedriger Glukosewerte (Hyper- oder Hypoglykämie), sodass rechtzeitig Maßnahmen ergriffen werden können, um den glykämischen Zielbereich erneut zu erreichen. Insulinpflichtige T1D-Patienten, die eine intensivierete Insulintherapie anwenden sind indiziert zur rtCGM-Anwendung, insbesondere wenn die individuell mit dem behandelnden Arzt festgelegten Stoffwechselziele sonst nicht erreicht werden können [1–3, 6, 10]. Laut der aktuellen Analyse der BARMER Kassendaten kommt es durch rtCGM-Nutzung jährlich zu etwa 1.452,29 € Kosten pro Patient [18]. Im Jahr 2024 nutzten mit 80 % eine große Mehrheit der T1D-Patienten rtCGM-Systeme [4].

Eine besondere Form der intensivierten Insulintherapie stellt die Insulinpumpentherapie dar, deren Anteil in den letzten Jahren in allen Altersgruppen angestiegen ist [14]. Bei Kleinkindern < 6 Jahren und Schulkindern < 14 Jahren gilt sie als Standardtherapie [2, 17]. Bei der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusionstherapie (CSII) wird durch einen s.c. Insulinkatheter, den die Anwender selbst einfach wechseln können, kurzwirksames Insulin verabreicht. Der frühe Beginn einer Insulinpumpentherapie ist bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit einem glatteren glykämischen Profil und einer längeren Zeit im Blutglukose-Zielbereich assoziiert, was mit signifikant niedrigeren HbA_{1c}-Werten, niedrigeren Raten eines hypoglykämischen Komas und Hospitalisierung, niedrigerem systolischem Blutdruck- und höheren *High-Density-Lipoprotein* (HDL)-Cholesterin-Werten verbunden ist. Für die Verwendung und Instandhaltung einer Insulinpumpe fallen laut einer aktuellen Kassendatenanalyse im Mittel 591,33 € jährliche Kosten pro Patient an [18]. Die Anschaffungskosten für ein Insulinpumpensystem sind dabei nicht berücksichtigt. Im Jahr 2024 nutzten etwa 17 % der T1D-Patienten *standalone* Insulinpumpen [4]. Insbesondere *open-* und *closed-loop* AID-Systeme, welche CGM- und Insulinpumpensysteme kombinieren, werden immer häufiger verwendet: Der Anteil der T1D-Patienten, die solche Systeme nutzen, stieg von 3 % im Jahr 2020 auf 30 % im Jahr 2024 [4].

Des Weiteren fallen nach Manifestation des T1D Stadium 3 Kosten für T1D-bedingte Hospitalisierungen an, welche häufig mit DKA-Episoden, schweren Hypoglykämien und anderen Komplikationen der Erkrankung assoziiert sind. Für T1D-bedingte Hospitalisierungen fallen laut einer aktuellen Kassendatenanalyse ab dem zweiten Jahr nach Manifestation des Stadium 3 im Mittel 1.148,58 € jährliche Kosten pro Patient an [18].

Verglichen mit Kontrollen (gematcht nach Alter, Geschlecht, Rx-Risk, Bundesland und Index-Quartal) fallen laut der beschriebenen Kassendatenanalyse bei Patienten mit manifester T1D-Erkrankung hohe Exzesskosten von durchschnittlich 6.140,41 € im Jahr an (Kinder und Jugendliche: 8.278,61 €; Erwachsene: 4.531,14 €). Insbesondere sind die durchschnittlichen Kosten für jegliche stationäre Behandlungen mit 1.205,31 € Exzesskosten (Kinder und Jugendliche: 1.669,33 €; Erwachsene: 950,20 €), Medikation (inkl. Insuline und Teststreifen) mit 1.856,96 € Exzesskosten (Kinder und Jugendliche: 2.854,36 €; Erwachsene: 1.402,22 €) und jegliche medizinische Hilfsmittel (inkl. der oben beschriebenen T1D-spezifischen Hilfsmittel) mit 2.590,66 € Exzesskosten (Kinder und Jugendliche: 3.265,03 €; Erwachsene: 1.683,22 €) im Vergleich zur Kontrollgruppe Kostentreiber. Die Exzesskosten von T1D-Patienten für ambulante Behandlungskosten hingegen fallen mit durchschnittlich 487,48 €

(Kinder und Jugendliche: 489,88 €; Erwachsene: 495,50 €) geringer aus [18]. Unter den 2.047 Patienten in der T1D-Gruppe können sich solche befinden, welche eine Behandlung für eine Dunkelfeldindikation wie zystische Fibrose oder Pankreaskarzinom erhielten, deren Kosten mit in die Analyse der gesamten GKV-Kosten dieser Gruppe einfließen. Daher existieren Unsicherheiten, durch die die nicht T1D-spezifischen Exzesskosten leicht überschätzt sein können.

Insgesamt fallen die früher auftretenden Kosten für Hilfsmittel und stationäre Behandlungen bei Kindern und Jugendlichen deutlich höher aus als bei Erwachsenen (siehe Tabelle 3-24).

Während die Kosten für Insulin und Teststreifen zur Blutzuckermessung recht ähnlich denen sind, die der G-BA in vorigen Beschlüssen zu Insulin degludec, Insulin icodec nennt, zeigt die Analyse, dass diese die Realität nicht adäquat abbilden, da Kosten für rtCGM und Insulinpumpen nicht berücksichtigt werden, obwohl diese zur deutschen Versorgungsrealität gehören [4, 5, 7, 18].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Prämedikation	
Ibuprofen PZN: 16398660 IBUPROFEN AbZ 200 mg Filmtabletten 10 St. FB*: 2,46 €	1. Behandlungsjahr: 0,20 € (200 mg/Gabe)
Diphenhydramin PZN: 00651708 EMESAN Tabletten (50 mg) 10 St. FB*: 2,64 €	1. Behandlungsjahr: 0,23 € (50 mg/Gabe)
Dimenhydrinat PZN: 07555072 REISEGOLD Tabs gegen Reiseübelkeit (50 mg) 10 St. FB*: 3,08 €	1. Behandlungsjahr: 0,26 € (50 mg/Gabe)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Beobachtendes Abwarten	1. Behandlungsjahr und Folgejahre: Patientenindividuell unterschiedlich
* Festbetrag gemäß § 130b SGB V abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Alle Preise sind der Lauer-Taxe entnommen (Stand Januar 2026).	

Zweckmäßige Vergleichstherapie: beobachtendes Abwarten

Tabelle 3-24: Zusätzliche Kosten durch Medikation und Hilfsmittel bei Manifestation des T1D Stadium 3

Bezeichnung des zusätzlich notwendigen Kostenpunktes	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Medikation – mögliche Kombinationen^a		
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre mit T1D im Stadium 2	147,10–690,69 €
	Erwachsene mit T1D im Stadium 2	417,24–833,58 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulinanalogon (z. B. Insulin aspart)	Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre mit T1D im Stadium 2	142,76–677,01 €
	Erwachsene mit T1D im Stadium 2	404,88–817,14 €
Insulinanalogon mit 1x Gabe (z. B. Insulin glargin)	Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre mit T1D im Stadium 2	152,98–731,88 €

+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	Erwachsene mit T1D im Stadium 2	433,83–883,36 €
Insulinanalogon mit 1–2x Gabe (z. B. Insulin detemir) + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre mit T1D im Stadium 2	200,77–1.067,09 €
	Erwachsene mit T1D im Stadium 2	568,63–1.287,75 €
Langwirksames Insulinanalogon mit 1x-Gabe + kurzwirksames Insulinanalogon (z. B. Insulin glargin + Insulin aspart)	Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre mit T1D im Stadium 2	139,85–656,62 €
	Erwachsene mit T1D im Stadium 2	396,66–792,48 €
Langwirksames Insulinanalogon mit 1–2x-Gabe + kurzwirksames Insulinanalogon (z. B. Insulin detemir + Insulin aspart)	Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre mit T1D im Stadium 2	168,58–1.184,79 €
	Erwachsene mit T1D im Stadium 2	476,61–1.429,81 €
Hilfsmittel^b		
Blutzuckergeräte + Teststreifen	Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre mit T1D im Stadium 2	218,57 €
	Erwachsene mit T1D im Stadium 2	42,63 €
	Durchschnitt aller Altersgruppen	230,86 €
rtCGM	Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre mit T1D im Stadium 2	1.703,62 €
	Erwachsene mit T1D im Stadium 2	1.147,06 €
	Durchschnitt aller Altersgruppen	1.452,29 €
Spritzen/Pens	Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre mit T1D im Stadium 2	247,52 €
	Erwachsene mit T1D im Stadium 2	169,28 €
	Durchschnitt aller Altersgruppen	178,28 €
Insulinpumpen	Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre mit T1D im Stadium 2	770,03 €
	Erwachsene mit T1D im Stadium 2	143,65 €
	Durchschnitt aller Altersgruppen	591,33 €
T1D-spezifische Hilfsmittel insgesamt	Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre mit T1D im Stadium 2	2.939,74 €
	Erwachsene mit T1D im Stadium 2	1.502,61 €
	Durchschnitt aller Altersgruppen	2.452,75 €
a: Die Kosten für Insulinpräparate wurden der Lauer-Taxe (Stand 01.01.2026) entnommen. (Re-)Importe werden nicht berücksichtigt. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers lagen keine Änderungen der Abgabepreise der pharmazeutischen Unternehmer und damit verbundene Änderungen des AVP vor. Ebenfalls lagen keine Änderungen der FB vor. Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt.		

b: Die Kosten für Hilfsmittel wurden auf Basis einer aktuellen Kassendatenanalyse berechnet.
 NPH: Neutral Protamin Hagedorn; rtCGM: Real-Time-Messgeräte zur kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung (*real-time Continuous Glucose Monitoring*); T1D: Typ-1-Diabetes
 Quelle: [13, 18]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

An den ersten 5 Tagen des Behandlungszyklus werden Patienten gemäß Fachinformation zur Abmilderung eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) zusätzlich mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum (NSAR) oder Paracetamol sowie einem Antihistaminikum und/oder einem Antiemetikum behandelt [11].

Bei der zVT „beobachtendes Abwarten“ fallen keine regelhaften zusätzlichen Leistungen an, jedoch tritt die klinische Manifestation des T1D Stadium 3 im Median etwa 2,05–2,7 Jahre früher auf als nach der einmaligen Behandlung mit Teplizumab, weshalb T1D-assoziierte Kosten wie solche für Insuline sowie Hilfsmittel zur Blutglukosemessung und Insulinapplikation ebenfalls früher und um diesen Zeitraum verlängert auftreten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und Tabelle 3-24).

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Teplizumab	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	Ibuprofen, oral	1. Behandlungsjahr: 0,99 €
		Diphenhydramin, oral	1. Behandlungsjahr: 1,14 €
		Dimenhydrinat, oral	1. Behandlungsjahr: 1,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	1. Behandlungsjahr und Folgejahre: Patientenindividuell unterschiedlich ^a	

Stand Lauer-Taxe: 01.01.2026

a: anfallende Kosten durch frühere Manifestation des T1D Stadium 3 müssen berücksichtigt werden.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T1D: Typ-1-Diabetes

Quelle: [12]

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Teplizumab	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	1. Behandlungsjahr: 160.269,06 €	1. Behandlungsjahr: 3,42 €	Keine	1. Behandlungsjahr: 160.272,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	1. Behandlungsjahr und Folgejahre: Patientenindividuell unterschiedlich ^a			
a: anfallende Kosten durch frühere Manifestation des T1D Stadium 3 müssen berücksichtigt werden. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T1D: Typ-1-Diabetes Quelle: [12]					

Die vollständige Berechnung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien kann der in Modul 5 hinterlegten Excel-Tabelle entnommen werden [12]. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresverbrauch ganzer Packungen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Teplizumab

Den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zufolge sind ist der ungenutzte Anteil der verbleibenden Teplizumab-Lösung zu verwerfen [11]. Im einmaligen Behandlungszyklus werden daher unabhängig von der verabreichten Dosierung bei 14 Gaben insgesamt 14 Durchstechflaschen der Wirkstärke 2 mg benötigt [12].

Pro Packung mit einer Durchstechflasche à 2 mg fallen für die GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte 11.447,79 € an.

Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen in Höhe von 3,42 € für die Prämedikation an den ersten 5 Behandlungstagen an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 160.272,48 €

Bei Teplizumab handelt es sich um eine einmalige Behandlung über einen 14-tägigen Behandlungszyklus, während Kosten, die durch eine früher eintretende Manifestation des symptomatischen T1D des Stadium 3 anfallen, jährlich über mehrere Jahre auftreten und somit im Gegensatz zu Teplizumab über die Jahre akkumulieren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: beobachtendes Abwarten

Für die zVT „Beobachtendes Abwarten“ können keine regelhaften Jahrestherapiekosten angegeben werden. Jedoch kommt es im Laufe der Erkrankung eines Patienten zu Kosten für Insuline sowie T1D-spezifische Hilfsmittel wie Messgeräte und Teststreifen zur manuellen Blutglukosemessung, rtCGM-Systeme zur kontinuierlichen Überwachung der Blutglukosespiegel, Spritzen und Pens zur Insulin-Applikation, sowie Insulinpumpen-Systeme (siehe Tabelle 3-24). Diese Kosten fallen bei unbehandelten zVT-Patienten durch früheres Eintreten der manifesten T1D-Erkrankung früher an und somit potenziell über einen längeren Zeitraum. Es ergeben sich daher verfrüht eintretende jährliche Kosten in Höhe von etwa 5.114,74 € pro Patient.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu

bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Teplizumab wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auf 57.289 GKV-Patienten geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich nur ein geringerer Anteil mit Teplizumab behandelt werden. Daher ist anzunehmen, dass die gesamten Jahrestherapiekosten, die für die GKV anfallen, in der Versorgungsrealität geringer sein werden als für die gesamte berechnete Population. Da keine Angaben zur Anzahl an Patienten mit Kontraindikation oder Therapieabbrüchen gemacht werden können, kann die Abweichung nicht näher beschrieben werden.

Neben Teplizumab stehen im Anwendungsgebiet keine weiteren zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung, daher stellt Teplizumab die einzige therapeutische Option im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Potenzielle Patienten sind ausschließlich über Inselautoantikörperbestimmung identifizierbar, die bisher nur in entsprechenden Studien wie der Fr1da-Studie breiten Einsatz findet, sodass Teplizumab voraussichtlich nur bei einem Teil der Patienten mit T1D Stadium 2 zum Einsatz kommt.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Aufgrund der T1D-Symptomfreiheit der Patienten im prä-klinischen Stadium 2 der Erkrankung kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten im Anwendungsgebiet durch Hilfspersonen (Ärzte oder Pflegekräfte) grundsätzlich ambulant versorgt werden.

Kontraindikationen

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels [11].

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und Änderungen der Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien

geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Behandlungsmodus, Anzahl und Dauer der Behandlung sowie zur Dosierung basieren auf der aktuell gültigen Fachinformation von *Teizeild*[®] (Teplizumab) [11].

Zudem wurden Informationen aus Dokumenten des G-BA in der Indikation T1D herangezogen [5, 7].

Die Packungspreise wurden internen Berechnungen entnommen und entsprechen den Preisen, die in der Lauer-Taxe zum Stand 01.01.2026 gelistet wurden [12].

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beruhen auf den Angaben der aktuell gültigen Fachinformation [11].

Den Jahrestherapiekosten wurden eigene Berechnungen zugrunde gelegt [12].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. American Diabetes Association. *Standards of Care in Diabetes - 2025. Chapter 6: Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes*. Diabetes Care. 2025; 48(Supplement_1): S128-S145. <https://doi.org/10.2337/dc25-S006>.
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter* [online]. 2023 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2023/S3_DM_Kinder_Jugendliche_20231113_Langfassung.pdf.

3. Deutsche Diabetes Gesellschaft. *S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes* [online]. 2023 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2023/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Version-5-20230922.pdf.
4. diateam GmbH. *dt-Report HCP* [online]. 2025 [Zugriff: 12.01.2026]. URL: <https://dt-report.de/>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec* [online]. 2014 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2074/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung* [online]. 2025 [Zugriff: 06.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3781/MVV-RL_2025-01-16_iK-2025-04-18.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe; zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1)* [online]. 2025 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11215/2025-02-20_AM-RL-XII_Insulin-icodec_D-1085_TrG.pdf.
8. Mosteller RD. *Simplified calculation of body-surface area*. N Engl J Med. 1987; 317(17): 1098. <https://doi.org/10.1056/NEJM198710223171717>.
9. National Institute for Health and Care Excellence. *Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management* [online]. 2023 [Zugriff: 05.05.2025]. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng18.
10. National Institute for Health and Care Excellence. *Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management* [online]. 2024 [Zugriff: 05.05.2025]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>.
11. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation: Teizeild® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 05.02.2026]. URL: www.fachinfo.de.
12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels*. 2026.
13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *Vorgezogene Kosten*. 2026.
14. Schöttler H, Auzanneau M, Best F, et al. *Insulinpumpe, kontinuierliche und kapilläre Glukosemessung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Diabetes mellitus: Daten des DPV-Registers zwischen 1995 und 2019*. Diabetologie und Stoffwechsel. 2020; 15(06): 477–86. <https://doi.org/10.1055/a-1259-1190>.
15. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. *Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals*. Sci Transl Med. 2021; 13(583): eabc8980. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc8980>.
16. Statistisches Bundesamt. *Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen; Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [Stand 27. März 2023]* [online]. 2023 [Zugriff: 03.04.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html.

17. van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, et al. *Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017*. *Diabetes Care*. 2019; 42(11): 2050–6. <https://doi.org/10.2337/dc19-0345>.
18. Vandage Health Economics Analytics. *Economic Burden of T1DM After Disease Onset; A Claims Data Analysis*. 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dosierung und Art der Anwendung

Teplizumab sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Versorgung hat, um mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen behandeln zu können.

Laboruntersuchungen und Impfungen vor Beginn der Behandlung

- Vor Beginn der Behandlung mit Teplizumab sollten ein großes Blutbild und Leberenzymtests durchgeführt werden.
- Die Anwendung von Teplizumab ist nicht empfohlen bei Patienten mit (siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation):
 - Lymphozytenzahl geringer als $1,0 \times 10^9$ Lymphozyten/l
 - Hämoglobin unter 100 g/l
 - Thrombozytenzahl geringer als 100×10^9 Thrombozyten/l
 - Absoluter Neutrophilenzahl geringer als $1,5 \times 10^9$ Neutrophile/l
 - Erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werten um mehr als das 2-fache der Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) oder erhöhten Bilirubinwerten um mehr als das 1,5-fache des ULN

- Laborbefund oder klinischem Nachweis einer akuten Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder dem Zytomegalievirus (CMV)
- Aktiven schwerwiegenden Infektionen oder chronischen aktiven Infektionen außer lokalisierten Hautinfektionen
- Alle altersgerechten Impfungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Teplizumab verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation für eine detaillierte Anleitung).

Prämedikation

Die Prämedikation sollte jeweils vor der Teplizumab-Infusion an den ersten 5 Tagen der Behandlung erfolgen mit folgenden Arzneimitteln: (1) einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) oder Paracetamol, (2) einem Antihistaminikum und (3) gegebenenfalls einem Antiemetikum (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei Bedarf sollten zusätzliche Dosen der Prämedikation verabreicht werden.

Dosierung

Teplizumab sollte mittels intravenöser Infusion (über mindestens 30 Minuten) mit einer auf der Körperoberfläche (KOF) basierenden Dosierung einmal täglich an 14 aufeinanderfolgenden Tagen wie folgt verabreicht werden:

- Tag 1: 65 Mikrogramm/m²
- Tag 2: 125 Mikrogramm/m²
- Tag 3: 250 Mikrogramm/m²
- Tag 4: 500 Mikrogramm/m²
- Tag 5 bis 14: 1.030 Mikrogramm/m²

Versäumte Dosis/Dosen

Wenn eine geplante Teplizumab-Infusion versäumt wird, sollte die Behandlung fortgesetzt werden, indem alle verbleibenden Dosen an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden, um den 14-tägigen Behandlungszyklus zu vervollständigen.

Unterbrechung der Behandlung

Je nach Schweregrad der Laborwertabweichungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden. Basierend auf der klinischen Beurteilung sollte die Behandlung pausiert werden, wenn die Thrombozytenzahl, die Neutrophilenzahl oder der Hämoglobinwert signifikant abfallen.

Die Unterbrechung der Behandlung sollte 3 Tage nicht überschreiten. Die Verabreichung kann durch Gabe aller verbleibenden Dosen an aufeinanderfolgenden Tagen fortgesetzt werden, um

den 14-tägigen Behandlungszyklus zu vervollständigen (z. B. wenn Dosierungen an Tag 4 und 5 ausgelassen werden, kann die Behandlung an Tag 6 mit der für Tag 4 vorgesehenen Dosierung wieder aufgenommen werden).

Die Behandlung sollte dauerhaft abgebrochen werden bei:

- Erhöhten Leberenzymwerten (ALT- oder AST-Werte um mehr als das 5-fache des ULN) oder Bilirubin-Werten um mehr als das 3-fache des ULN
- Anhaltender schwerer Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9$ Lymphozyten/l, die 1 Woche oder länger andauert)
- Klinisch relevanter (Entscheidung des Arztes auf Basis der individuellen Patientendaten) Verringerung der Thrombozytenzahl, Neutrophilenzahl oder des Hämoglobinwerts über 3 aufeinanderfolgende Tage
- Entwicklung einer schwerwiegenden Infektion

Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

An den klinischen Studien nahmen keine älteren Patienten (65 Jahre und älter) teil.

Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Körpergewicht

Eine auf der KOF basierte Dosierung ist erforderlich, um die Teplizumab-Exposition in Abhängigkeit vom Körpergewicht zu normalisieren (siehe Dosierung und Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Teplizumab bei Kindern unter 8 Jahren sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Teplizumab sollte als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten verabreicht werden. Zwei Dosen sollten nicht am selben Tag verabreicht werden.

Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation und am Ende der Packungsbeilage.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der im Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom [*cytokine release syndrome* (CRS)] wurde in klinischen Studien bei mit Teplizumab behandelten Patienten während der Behandlungsphase und bis 28 Tage nach der letzten Verabreichung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). CRS-Symptome umfassten Fieber, Übelkeit, Ermüdung, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, erhöhte ALT-, erhöhte AST- und erhöhte Gesamtbilirubinwerte. Diese Symptome traten typischerweise während der ersten 5 Tage der Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Abmilderung eines CRS:

- Antipyretika, Antihistaminika und/oder Antiemetika sollten vor der Behandlung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Leberenzym- und Bilirubinwerte sollten während der Behandlung überwacht werden, in der ersten Woche häufiger. Die Behandlung sollte bei Patienten abgebrochen werden, deren ALT- oder AST-Werte sich um mehr als das 5-fache des ULN oder deren Bilirubin-Werte sich um mehr als das 3-fache des ULN erhöhen.
- Die Symptome eines CRS sollten mit Antipyretika, Antihistaminika und/oder Antiemetika behandelt werden. Wenn sich ein schweres CRS entwickelt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung für 1–2 Tage in Betracht gezogen werden (und die verbleibenden Dosen sollten danach an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden, um den gesamten 14-Tage-Zyklus zu vervollständigen). Wenn sich das CRS nicht bessert oder wenn das CRS trotz der Unterbrechung erneut auftritt, kann ein Abbruch der Behandlung gerechtfertigt sein.

Schwerwiegende Infektionen

Bakterielle und virale Infektionen sind bei mit Teplizumab behandelten Patienten aufgetreten, einschließlich Gastroenteritis, Zellulitis, Pneumonie, Abszess und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Anwendung von Teplizumab wird bei Patienten mit aktiven schwerwiegenden Infektionen oder chronischen Infektionen außer lokalisierten Hautinfektionen nicht empfohlen. Die Patienten sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Falls sich eine schwerwiegende Infektion entwickelt, sollte eine angemessene Behandlung erfolgen und die Behandlung mit Teplizumab sollte abgebrochen werden.

Lymphopenie

In klinischen Studien entwickelten 75 % der mit Teplizumab behandelten Patienten eine Lymphopenie. Bei den meisten Patienten, bei denen eine Lymphopenie auftrat, begannen sich die Lymphozytenwerte nach dem fünften Behandlungstag zu erholen und gingen innerhalb von zwei Wochen nach Abschluss der Behandlung und ohne Dosisunterbrechung wieder auf die Werte von vor der Behandlung zurück (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Leukozytenzahl sollte während des Behandlungszeitraums überwacht werden. Wenn sich eine anhaltende schwere Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l, die 1 Woche oder länger andauert) entwickelt, sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Serumkrankheit, Angioödem, Urtikaria, Ausschlag, Erbrechen und Bronchospasmus, traten bei mit Teplizumab behandelten Patienten auf. Generalisierte Hautreaktionen und Anaphylaxie sind bei mindestens einem Patienten aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, sollten diese unverzüglich behandelt werden und die Behandlung mit Teplizumab sollte abgebrochen werden.

Impfungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit attenuierten Lebendimpfstoffen bei mit Teplizumab behandelten Patienten wurde nicht untersucht. Weiterhin kann Teplizumab die Immunantwort auf eine Impfung beeinträchtigen und die Wirksamkeit eines Impfstoffs verringern.

- Alle altersgerechten Impfungen sollten vor Behandlungsbeginn mit Teplizumab verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Inaktivierte oder mRNA-Impfungen werden nicht empfohlen innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und bis zu 6 Wochen nach Abschluss der Behandlung.
- Attenuierte Lebendimpfstoffe werden nicht empfohlen innerhalb von 8 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und bis zu 52 Wochen nach Abschluss der Behandlung.

Überwachung der Glukosespiegel

Der Blutzucker sowie Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie oder Hyperglykämie sollten überwacht und der Diabetes sollte gemäß den aktuellen Leitlinien behandelt werden.

Weitere Erwägungen

Patienten dürfen keinen Typ-2-Diabetes (T2D) oder sekundäre Dysglykämie haben, die auf eine andere Ursache als Typ-1-Diabetes zurückzuführen ist (z. B. Diabetes verursacht durch Arzneimittel oder Operationen, monogener Diabetes).

Schulungsmaterial/Sicherheitsleitfäden

Angehörige von Gesundheitsberufen, die an der Betreuung mit Teplizumab behandelter Patienten beteiligt sind, müssen mit den für die sichere Anwendung dieses Arzneimittels verfügbaren Leitfäden vertraut sein und die Patienten über die möglichen Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Teplizumab informieren.

- Leitfaden zur Risikominimierung für Angehörige von Gesundheitsberufen: Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Leitfaden zur Risikominimierung für Patienten: Leitfaden für Patienten – wird Patienten von Angehörigen von Gesundheitsberufen zur Verfügung gestellt

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“. Teplizumab wird in einer 0,9 %igen Natriumchlorid-Infusionslösung verabreicht (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 0,10 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche, entsprechend 0,05 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen verursachen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Teplizumab sollte mit Vorsicht verabreicht werden bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die in Verbindung gebracht werden mit erheblichen Leberfunktionsstörungen, Zytopenien und die andere Immunmodulatoren enthalten.

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom, begleitet von einem geringfügigen und vorübergehenden Anstieg der IL-6-Konzentrationen, kann mit Teplizumab auftreten.

Für Teplizumab werden keine relevanten, über Cytochrom P450 vermittelten Arzneimittelwechselwirkungen erwartet.

Teplizumab kann die Immunantwort auf Impfstoffe beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Teplizumab und für 30 Tage nach der letzten Behandlungsdosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Anwendung von Teplizumab bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Teplizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Teplizumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Teplizumab in die Muttermilch übergeht. Toxikologische Daten vom Tier deuten auf eine Ausscheidung von Teplizumab in die Milch laktierender Mäuse hin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Teplizumab und für 30 Tage nach der letzten Behandlungsdosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Teplizumab auf die Fertilität vor. Die Fertilität und Fortpflanzungsfähigkeit wurden bei weiblichen und männlichen Mäusen, die mit einem Surrogat-CD3-Antikörper behandelt wurden, nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Teplizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Lymphopenie (75 %), Leukopenie (58 %), Neutropenie (37 %) und Ausschlag (36 %). Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war das Zytokin-Freisetzungssyndrom (0,9 %). Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen waren erhöhte Alanin-Aminotransferasewerte (0,2 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferasewerte (0,2 %), Lymphopenie (0,2 %), Neutropenie (0,2 %) und Infektionen (0,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in der gepoolten Sicherheitsanalyse der klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 3-27 aufgeführt und nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-27: Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Infektionen ¹	Epstein-Barr-Virus-Reaktivierung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, erniedrigtes Hämoglobin	Eosinophilie		
Erkrankungen des Immunsystems		Zytokin-Freisetzungssyndrom	Überempfindlichkeit ¹	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit	Diarrhö, Abdominalschmerzen		
Leber- und Gallenerkrankungen	Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht	Bilirubin erhöht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag, Pruritus	Makulo-papulöses Exanthem, Exanthem mit Pruritus, Urtikaria, Exfoliation der Haut		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Ermüdung	Schüttelfrost		Schmerzen, Unwohlsein
¹ Als schwerwiegend berichtet – siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom [cytokine release syndrome (CRS)]

In der Studie TN-10 wurde bei 2 % der mit Teplizumab behandelten Patienten ein CRS berichtet.

In einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien entwickelten 6 % der mit Teplizumab behandelten Patienten ein CRS. Bei 14 % dieser Patienten wurde das CRS als schwerwiegend berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Erhöhungen der Lebertransaminasen wurden häufiger bei Patienten beobachtet, die mit Teplizumab behandelt wurden und bei denen ein CRS auftrat.

Schwerwiegende Infektionen

In der Studie TN-10 wurden schwerwiegende Infektionen (Zellulitis, Gastroenteritis, Pneumonie, Wundinfektion) bei 9 % der mit Teplizumab behandelten Patienten berichtet.

In einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien wurden bei 3,1 % der mit Teplizumab behandelten Patienten schwerwiegende Infektionen berichtet, einschließlich Gastroenteritis, Zellulitis, Pneumonie, Abszess, Sepsis und infektiöser Mononukleose.

Lymphopenie

In der Studie TN-10 wurde bei 73 % der mit Teplizumab behandelten Patienten eine Lymphopenie berichtet. Der Nadir der durchschnittlichen Lymphozytenzahl trat an Tag 5 der Behandlung auf, mit Erholung und Wiederanstieg auf den Ausgangswert bis Woche 6 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

In einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien trat bei 2 % der mit Teplizumab behandelten Patienten eine schwere Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l) auf, die eine Woche oder länger andauerte, und 0,5 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund der Lymphopenie dauerhaft ab.

Ausschlag und Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden unter Teplizumab in der Studie TN-10 berichtet. Serumkrankheit wurde bei 2 % der mit Teplizumab behandelten Patienten beobachtet.

In einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien an Patienten:

- wurde Anaphylaxie (mit Hypoxie und Bronchospasmus) bei einem mit Teplizumab behandelten Patienten beobachtet, der stationär behandelt wurde.
- wurden Angioödeme (periorbital und fazial) bei 0,2 % der mit Teplizumab behandelten Patienten beobachtet.
- wurden periphere und generalisierte Ödeme bei 1,2 % der mit Teplizumab behandelten Patienten berichtet.

- wurden Exantheme bei 36 % der mit Teplizumab behandelten Patienten beobachtet. 0,3 % der mit Teplizumab behandelten Patienten wiesen ein schwerwiegendes Exanthem auf.
- wurde Urtikaria bei 2,7 % der mit Teplizumab behandelten Patienten berichtet.
- wurden Überempfindlichkeitsreaktionen bei 1 % der mit Teplizumab behandelten Patienten berichtet. Weniger als 0,1 % der mit Teplizumab behandelten Patienten hatten eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion.

Erniedrigter Hämoglobinwert und Thrombozytopenie

In einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien wurde bei 23 % der mit Teplizumab behandelten Patienten ein Abfall des Hämoglobinwerts und bei 17 % der mit Teplizumab behandelten Patienten eine Thrombozytopenie berichtet; Erholung setzte innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach der Behandlung ein. In klinischen Studien brachen 1,2 % der mit Teplizumab behandelten Patienten die Behandlung aufgrund von Hämoglobinwerten unter 85 g/l (oder aufgrund einer Abnahme von mehr als 20 g/l auf einen Wert unter 100 g/l) ab und 1 % brachen die Behandlung mit Teplizumab aufgrund einer Thrombozytenzahl von weniger als 50×10^9 Thrombozyten/l ab.

Erhöhte Leberenzym- und Bilirubinwerte

Erhöhte Leberenzym- und Bilirubinwerte wurden bei mit Teplizumab behandelten Patienten sowohl im Zusammenhang mit CRS als auch bei Patienten ohne CRS beobachtet. In Laboranalysen hatten 7,8 % der mit Teplizumab behandelten Patienten einen ALT-Spitzenwert, der mehr als das 3-fache des ULN betrug. Hinsichtlich AST wiesen 5,3 % der mit Teplizumab behandelten Patienten einen AST-Spitzenwert auf, der mehr als das 3-fache des ULN betrug. Die meisten erhöhten Leberenzymwerte traten vorübergehend auf und normalisierten sich 1 bis 2 Wochen nach der Behandlung.

Immunogenität

Die beobachtete Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) hängt in hohem Maße von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab. Unterschiede in den Testmethoden schließen einen aussagekräftigen Vergleich der Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern in den unten beschriebenen Studien mit der Inzidenz von Anti-Drug-Antikörpern in anderen Studien aus.

In der placebokontrollierten Studie mit Patienten im Alter von 8 Jahren und älter mit T1D im Stadium 2 (Studie TN-10) (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) entwickelten etwa 57 % der mit Teplizumab behandelten Patienten behandlungsbedingte Antikörper gegen Teplizumab, von denen 46 % neutralisierende Antikörper entwickelten.

Basierend auf den verfügbaren Daten kann keine definitive Schlussfolgerung gezogen werden, um die Wirkungen von ADA auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik oder Wirksamkeit von Teplizumab zu charakterisieren.

Kinder und Jugendliche

Daten zur Immunogenität bei Kindern unter 8 Jahren wurden nicht ermittelt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist wichtig. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Überdosierung mit Teplizumab vor.

Ein spezifisches Antidot für eine Teplizumab-Überdosierung ist nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient auf jegliche Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und alle geeigneten Maßnahmen sollten sofort ergriffen werden. Eine klinische Beurteilung sollte vorgenommen werden.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Teplizumab sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben intravenösen Zugang infundiert werden.

Inkompatible Materialien:

- Ethylen-Propylen-Copolymer (EPC)- und Polypropylen (PP)-haltige Beutel zur intravenösen Infusion
- Lichtgeschützte Infusionssets
- Für Teplizumab-Dosen < 68 Mikrogramm: Polyethylen (PE)- und Polyolefin (PO)-Mischungen.

Dieses Arzneimittel ist entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 6.6 der Fachinformation zuzubereiten und zu verabreichen.

Dauer der Haltbarkeit***Ungeöffnete Durchstechflasche***

3 Jahre

Nach Verdünnung***i.v. Infusionsbeutel***

Die chemische, physikalische und mikrobielle Stabilität nach Anbruch wurden für 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 C bis 25 C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht wird empfohlen, die Zubereitung unverzüglich zu verwenden. Falls nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 C bis 25 C) betragen.

Spritzenbasierte Infusionen

Die chemische, physikalische und mikrobielle Stabilität nach Anbruch wurden für 12 Stunden unter Aufbewahrung im gekühlten Zustand (2 C bis 8 C) nachgewiesen, gefolgt von nicht länger als 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 C bis 25 C).

Aus mikrobiologischer Sicht wird empfohlen, die Zubereitung unverzüglich zu verwenden. Falls nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 12 Stunden unter gekühlten Bedingungen (2 C bis 8 C) betragen, gefolgt von nicht länger als 6 Stunden bei Raumtemperatur (15 C bis 25 C).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 C bis 8 C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufrecht lagern.

Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Art und Inhalt des Behältnisses

Teplizumab wird in einer 2-ml-Durchstechflasche aus Borosilikatglas Typ 1 mit einem Butylgummistopfen und einer Aluminiumversiegelung mit einer farbigen Flip-off-Kappe aus Polypropylen geliefert.

Packungsgrößen mit 1, 10 oder 14 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung für die intravenöse Verabreichung

- Teplizumab muss vor der Anwendung verdünnt werden. Hierfür ist eine Verdünnung in zwei Schritten erforderlich.

- In Vorbereitung auf die Verdünnung überprüfen Sie die Durchstechflasche vor der Anwendung visuell (die Lösung sollte klar und farblos sein). Nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind.
- Verwenden Sie aseptische Techniken zur Vorbereitung. Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung.
- Beginnen Sie die Infusion unverzüglich nach der Verdünnung. Falls die verdünnte Infusionslösung nicht unverzüglich verwendet wird, lagern Sie sie gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Schritt 1: Erste Verdünnung (1:10)

- Bereiten Sie 18 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion in:
 - einer sterilen Durchstechflasche aus Glasoder
 - einem sterilen Polyvinylchlorid(PVC)-Infusionsbeutel mit Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)oder
 - einer sterilen Spritze (Polypropylen [PP], Polycarbonat [PC] oder Glas)vor.
- Entfernen Sie den Deckel von der Durchstechflasche – dies gilt als Beginn der Zubereitung (siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation).

Aufgrund der auf KOF basierenden Dosierungsanforderungen (z. B. > 1,94 m²) können jeweils zwei (2) Teplizumab-Durchstechflaschen an den Tagen 5 bis 14 benötigt werden.

Um sicherzustellen, dass in diesem Fall die gesamte Tagesdosis in einem (1) Infusionsbeutel oder Spritze enthalten ist:

- Bereiten Sie zwei (2) Verdünnungslösungen vor.
- Geben Sie das kumulative Volumen für die berechnete Dosis in einen einzelnen Infusionsbeutel oder eine einzelne Spritze.
- Entnehmen Sie 2 ml Teplizumab aus der Durchstechflasche und fügen Sie dies langsam zu den 18 ml der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung hinzu. Mischen Sie die verdünnte Lösung vorsichtig durch langsames Schwenken der Durchstechflasche oder Schwenken des Infusionsbeutels oder der Spritze. Die resultierenden 20 ml verdünnter Lösung enthalten 100 Mikrogramm (µg)/ml Teplizumab.

- Berechnen Sie vor der Behandlung die KOF des Patienten (z. B. nach der Mosteller-Formel).
- Die Dosis wird mit Hilfe der Körperoberfläche des Patienten für den entsprechenden Behandlungstag berechnet (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

$$\text{Dosis (} \times \mu\text{g)} = \text{Tägliche Dosierung} \left(\frac{\times \mu\text{g}}{\text{m}^2} \right) \times \text{KOF (m}^2\text{)}$$

- Berechnen Sie das Volumen von 100 µg/ml Teplizumab-Lösung (vorbereitet in Schritt 1), das in Schritt 2 weiter verdünnt werden soll.

$$\text{Volumen der ersten Verdünnung, 1:10 (ml)} = \frac{\text{Dosis (} \times \mu\text{g)}}{100}$$

Schritt 2: Endgültige Verdünnung

Für die intravenöse Verabreichung der endgültigen Verdünnung gibt es zwei verschiedene Methoden: als Infusion über einen Infusionsbeutel oder mittels Spritzenpumpe. Verwenden Sie die entsprechende Berechnung je nach ausgewählter Methode.

- Infusionsbeutel für die intravenöse Verabreichung:
 - Ziehen Sie mit einer Spritze geeigneter Größe (z. B. 5 ml) das für die berechnete Tagesdosis erforderliche Volumen der verdünnten Lösung aus der 100-µg/ml-Lösung auf (siehe Schritt 1: erste Verdünnung, 1:10).
 - Geben Sie den Inhalt der Spritze mit der Dosis langsam in einen PVC-Infusionsbeutel mit DEHP, der 25 ml 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält. Schwenken Sie den Infusionsbeutel vorsichtig, um sicherzustellen, dass sich die Lösung ausreichend durchmischt. Nicht schütteln.
 - Die Verabreichung der Infusion dauert mindestens 30 Minuten. Die Infusionsgeschwindigkeit kann zur besseren Verträglichkeit für den Patienten verringert werden.
- Spritze (PP, PC oder Glas) zur intravenösen Infusion mittels Spritzenpumpe [Konzentrationsbereich 15 µg/ml bis 60 µg/ml]:
 - Berechnen Sie das maximale Volumen, das für die berechnete Dosis (basierend auf Behandlungstag, Dosis und KOF des Patienten) verabreicht werden kann unter Verwendung einer minimalen Infusionskonzentration von 15 µg/ml.

$$\text{Volumen}_{\text{Infusion}} \text{ (ml)} = \frac{\text{Dosis (} \times \mu\text{g)}}{\text{minimale Infusionskonzentration 15 } \mu\text{g/ml}}$$

- Berechnen Sie das Volumen an Kochsalzlösung, das zur Infusionsspritze hinzugefügt werden muss:

- a) Wenn das berechnete maximale zu verabreichende Volumen ≤ 60 ml beträgt:

$$\text{Volumen}_{\text{Kochsalzlösung}}(\text{ml}) = \text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml}) - \text{Volumen}_{\text{erste Verdünnung, 1:10}}(\text{ml})$$

- b) Wenn das berechnete maximale zu verabreichende Volumen 60 ml überschreitet, ist das maximale Infusionsvolumen auf 60 ml begrenzt.

$$\text{Volumen}_{\text{Kochsalzlösung}}(\text{ml}) = 60 \text{ ml} - \text{Volumen}_{\text{erste Verdünnung, 1:10}}(\text{ml})$$

- Messen Sie das entsprechende Volumen der Kochsalzlösung ab und überführen Sie es in die Infusionsspritze.
- Ziehen Sie mit einer Spritze geeigneter Größe (z. B. 5 ml) das oben berechnete Volumen der verdünnten Teplizumab-Lösung auf (siehe Volumen der ersten Verdünnung, 1:10) und geben Sie es in die Infusionsspritze dazu.
- Schwenken Sie die Infusionsspritze vorsichtig, um sicherzustellen, dass sich die Lösung ausreichend durchmischt. Nicht schütteln.
- Befestigen Sie die Infusionsspritze an einer Spritzenpumpe. Die Spritzenpumpe sollte niedrige Flussraten von 1 ml/Stunde ermöglichen.
- Führen Sie die Infusion mit der Spritzenpumpe durch – **betätigen Sie die Spritze nicht manuell**. Berechnen Sie die Infusionsrate (um mindestens eine Dauer von 30 Minuten zu gewährleisten). Die maximale Infusionsrate sollte 2 ml/min (maximal 120 ml/Stunde) betragen. Die tatsächliche Rate variiert je nach Infusionsvolumen, wie unten dargestellt.

$$\text{Infusionsrate (ml/Minute)} = \frac{\text{Volumen}_{\text{Infusion}}(\text{ml})}{30 \text{ Minuten}}$$

- Die Verabreichung der Infusion dauert mindestens 30 Minuten. Die Infusionsgeschwindigkeit kann zur besseren Verträglichkeit für den Patienten verringert werden.

Diese Schritte können befolgt werden, wenn anstelle einer Spritze (für die intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe) eine sterile Durchstechflasche aus Glas zur Verdünnung verwendet wird. Ein Überfüllvolumen sollte bei den Berechnungen berücksichtigt werden.

Entsorgung

Der ungenutzte Anteil der verbleibenden verdünnten Teplizumab-Lösung im PVC-Infusionsbeutel mit DEHP, in der Spritze oder in der sterilen Glasflasche ist zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Teizeild[®] (Teplizumab) unterliegt der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung. Teizeild[®] (Teplizumab) sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Versorgung hat, um mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen behandeln zu können [3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für Teizeild[®] (Teplizumab) liegt kein Annex IV des EPAR vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die folgende Beschreibung in Tabelle 3-28 wurde dem Risk Management Plan (RMP) für Teizeild® (Teplizumab) entnommen [2].

Tabelle 3-28: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:
Zytokin-Freisetzungssyndrom	<p>Siehe Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) <p>Siehe Gebrauchsinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Teizeild beachten) • Abschnitt 3 (Wie ist Teizeild anzuwenden) • Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p>	<p>Informationsbroschüre für medizinisches Fachpersonal (<i>Healthcare -Professional Guide</i>)</p> <p>Patientenleitfaden (<i>Patient Guide</i>)</p>
Lymphopenie	<p>Siehe Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) 	<p>Informationsbroschüre für medizinisches Fachpersonal (<i>Healthcare -Professional Guide</i>)</p> <p>Patientenleitfaden (<i>Patient Guide</i>)</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:
	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Siehe Gebrauchsinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Teizeild beachten) • Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	
Schwerwiegende Infektionen	Siehe Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Siehe Gebrauchsinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Teizeild beachten) • Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Informationsbroschüre für medizinisches Fachpersonal (<i>Healthcare -Professional Guide</i>) Patientenleitfaden (<i>Patient Guide</i>)
Bösartige Neubildungen	Siehe Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Langzeitsicherheit, einschließlich Wachstum, bei Patienten im Alter von 8 bis < 18 Jahren	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Anwendung während der Schwangerschaft	Siehe Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) • Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) Siehe Gebrauchsinformation:	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:
	<ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Teizeild beachten) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	
Anwendung während der Stillzeit	Siehe Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) Siehe Gebrauchsinformation: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Teizeild beachten) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Quelle: [1]		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Als Informationsquelle wurde die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Teizeild® (Teplizumab; Stand 01.2026) [3], der EPAR Assessment Report (bzw. der Bewertungsbericht des CHMP) und der EU Risk Management Plan für Teplizumab verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency. *CHMP assessment report for initial marketing application: TEZEILD*. 2026.
2. Sanofi Winthrop Industrie. *EU Risk Management Plan for Teizeild*. 2026.
3. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation: Teizeild® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 05.02.2026]. URL: www.fachinfo.de.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.

Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-29 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung der Leberwerte	<p>Vor Beginn der Behandlung mit Teplizumab <u>sollten</u> ein großes Blutbild und Leberenzymtests durchgeführt werden. [Abschnitt 4.2, Seite 1]</p> <p>Leberenzym- und Bilirubinwerte <u>sollten</u> während der Behandlung überwacht werden, in der ersten Woche häufiger. Die Behandlung sollte bei Patienten abgebrochen werden, deren ALT- oder AST-Werte sich um mehr als das 5-Fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) oder deren Bilirubin-Werte sich um mehr als das 3-Fache des ULN erhöhen. [Abschnitt 4.4, Seite 1]</p>	Nein
2	Impfungen	<p>Alle altersgerechten Impfungen <u>sollten</u> vor Beginn der Behandlung mit Teplizumab verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4 für eine detaillierte Anleitung). [Abschnitt 4.2, Seite 1]</p> <p>Die Sicherheit einer Immunisierung mit attenuierten Lebendimpfstoffen bei mit Teplizumab behandelten Patienten wurde nicht untersucht. Weiterhin kann Teplizumab die Immunantwort auf eine Impfung beeinträchtigen und die Wirksamkeit eines Impfstoffs verringern.</p>	Nein

		<ul style="list-style-type: none"> • Alle altersgerechten Impfungen sollten vor Behandlungsbeginn mit Teplizumab verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). • Inaktivierte oder mRNA-Impfungen werden nicht empfohlen innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und bis zu 6 Wochen nach Abschluss der Behandlung. • Attenuierte Lebendimpfstoffe werden nicht empfohlen innerhalb von 8 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und bis zu 52 Wochen nach Abschluss der Behandlung. <p>[Abschnitt 4.4, Seite 2]</p>	
3	Zytokin-Freisetzungssyndrom	<p>Antipyretika, Antihistaminika und/oder Antiemetika <u>sollten</u> vor der Behandlung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>[Abschnitt 4.4, Seite 1]</p> <p>Die Symptome eines CRS <u>sollten</u> mit Antipyretika, Antihistaminika und/oder Antiemetika behandelt werden. Wenn sich ein schweres CRS entwickelt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung für 1-2 Tage in Betracht gezogen werden (und die verbleibenden Dosen sollten danach an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden, um den gesamten 14-Tage-Zyklus zu vervollständigen). Wenn sich das CRS nicht bessert oder wenn das CRS trotz der Unterbrechung erneut auftritt, kann ein Abbruch der Behandlung gerechtfertigt sein.</p> <p>[Abschnitt 4.4, Seite 2]</p>	Nein
4	Überwachung auf Infektionen	<p>Die Patienten <u>sollten</u> während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Falls sich eine schwerwiegende Infektion entwickelt, <u>sollte</u> eine angemessene Behandlung erfolgen und die Behandlung mit Teplizumab <u>sollte</u> abgebrochen werden.</p> <p>[Abschnitt 4.4, Seite 2]</p>	Nein

5	Lymphopenie	Die Leukozytenzahl <u>sollte</u> während des Behandlungszeitraums überwacht werden. Wenn sich eine anhaltende schwere Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l, die 1 Woche oder länger andauert) entwickelt, sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8). [Abschnitt 4.4, Seite 2]	Nein
6	Überempfindlichkeitsreaktionen	Wenn schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, <u>sollten</u> diese unverzüglich behandelt werden und die Behandlung mit Teplizumab sollte abgebrochen werden. [Abschnitt 4.4, Seite 2]	Nein
7	Überwachung des Glukosespiegels	Der Blutzucker sowie Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie oder Hyperglykämie <u>sollten</u> überwacht und der Diabetes sollte gemäß den aktuellen Leitlinien behandelt werden. [Abschnitt 4.4, Seite 2]	Nein
8	Verhütung	Frauen im gebärfähigen Alter <u>müssen</u> während der Behandlung mit Teplizumab und für 30 Tage nach der letzten Behandlungsdosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Anwendung von Teplizumab bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. [Abschnitt 4.6, Seite 2]	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Teizeild[®] (Teplizumab) ist 01.2026 [2].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-29 bei.

Für das zu bewertende Arzneimittel fällt keine regelhafte zwingend notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder eine Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Für die obenstehenden Angaben wurde die EBM-Version der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) vom 30.09.2025 (Stand: 4. Quartal 2025) verwendet [1].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-4-ebm.pdf>.
2. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation: Teizeild® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 05.02.2026]. URL: www.fachinfo.de.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu

bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurde die Studie TN-10 zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.1.1 in Modul 4 A). Alle beteiligten Studienzentren befanden sich in den Vereinigten Staaten, daher wird kein Anteil deutscher Studienteilnehmer von 5 % erreicht.

Tabelle 3-30: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Nicht zutreffend.								
Gesamt							-	-
In Prozent (%)								-
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.