

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Teplizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.02.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Teplizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2, zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Teplizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Kinder ab einem Alter von 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 ^b , zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA werden Personen betrachtet, bei denen (noch) kein klinisch manifester Diabetes mellitus Typ 1 vorliegt, die aber persistierende Autoantikörper in Verbindung mit einem Nüchternplasmaglukosespiegel zwischen 100 und 125 mg/dl oder mit einem HbA1c-Wert zwischen 5,7 % und 6,4 % aufweisen. Diese Personen werden gemäß den aktuellen Leitlinien dem Stadium 2 des Diabetes mellitus Typ 1 zugeordnet [2,3]. Es wird davon ausgegangen, dass Personen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 in den Stadien 1 und 2 nicht insulinpflichtig sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA1c: glykiertes Hämoglobin	

Der pU benennt beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer ereignisgesteuerten Studiendauer zu bevorzugen. Für die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden dennoch RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen zugrunde gelegt.

Studienpool und Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die RCT TN-10 herangezogen. Bei der Studie TN-10 handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Teplizumab mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 ab einem Alter von 8 Jahren eingeschlossen, die bereits in die Studie TN-01 in einem Alter von 1 bis 45 Jahren eingeschlossen wurden. Alle Patientinnen und Patienten in der Studie TN-10 hatten mindestens 1 Verwandte oder 1 Verwandten mit Diabetes mellitus Typ 1. Zudem musste für einen Einschluss in die Studie TN-10 eine abnorme Glukosetoleranz vorliegen. Die abnorme Glukosetoleranz konnte durch den Nüchternplasmaglukosespiegel, einen 2-Stunden-Plasmaglukosewert oder als ein 30-, 60- oder 90-Minuten-Wert nach oralem Glukosetoleranztest (oGTT) nachgewiesen werden. Außerdem mussten mindestens 2 diabetesassoziierte Autoantikörper vorliegen, die bei 2 unabhängigen Messungen bestätigt wurden. Die Messungen mussten innerhalb von 6 Monaten vor der 1. Verabreichung des Studienmedikaments erfolgen. Die nachzuweisenden Autoantikörper waren Glutamat-Decarboxylase-65-Antikörper (GAD65), Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Antikörper (IA-2A), Mikro-Insulin-Antikörper (mIAA), Zink-Transporter-8-Antikörper (ZnT8) und / oder der Inselzell-Antikörper (ICA). Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit klinisch manifestem Diabetes mellitus Typ 1.

In die Studie wurden insgesamt 76 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Teplizumab (N = 44) oder Placebo (N = 32) randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung mit Teplizumab erfolgte in der Studie weitgehend gemäß den Vorgaben in der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie TN-10 ist die Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 (Stadium 3). Weiterhin wurden patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erhoben.

Limitationen der Studie TN-10

Einschränkung der Studienpopulation auf Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 mit familiärer Vorbelastung

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Teplizumab umfasst alle Patientinnen und Patienten ab 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 unabhängig von familiärer Vorbelastung. Der pU argumentiert, dass die Studienergebnisse der Studie TN-10 von Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung auf Patientinnen und Patienten mit familiärer Vorbelastung übertragbar sind. Dazu zieht er Auswertungen der in Deutschland durchgeführten Fr1da-Studie heran. Ziel dieser Studie war es, Kinder bereits im prädiabetischen Stadium zu diagnostizieren. In der vom pU zitierten Arbeit wurde eine Gruppe

der Fr1da-Kohorte bestehend aus Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 mit dem Placeboarm der Studie TN-10 verglichen. Allerdings reichen die Analysen der vorgelegten Studie und die Argumentation des pU nicht aus, um von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung auszugehen. Dies ist in Unterschieden in der medianen Zeit bis zur Progression ins Stadium 3 (Fr1da-Gruppe: 32 Monate vs. Placeboarm der Studie TN-10: 26 Monate) und Unterschieden in den verglichenen Patientenpopulationen hinsichtlich Alter und familiärer Vorbelastung (in die Fr1da-Studie wurden Patientinnen und Patienten mit und ohne Verwandte mit Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen) begründet. Zudem wurde die Fr1da-Gruppe nicht mit Teplizumab behandelt und es wurde entsprechend kein Vergleich mit dem Interventionsarm der Studie TN-10 vorgelegt. Die Studie TN-10 erlaubt nur Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 mit familiärer Vorbelastung.

Abweichende Diagnosekriterien des Diabetes mellitus Typ 1 Stadium 2

Die Einschlusskriterien in der Studie TN-10 zur Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 Stadium 2 weichen teilweise von denen der S3-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) ab.

Es besteht eine Abweichung zum Nachweis der abnormen Glukosetoleranz. In der Studie TN-10 wird der 30-, 60-, und 90-Minuten-Plasmaglukosewert nach einem oralen Glukosetoleranztest herangezogen. Dieses Diagnose- bzw. Einschlusskriterium ist nicht leitlinienkonform und gemäß WHO-Richtlinien wird der 2-Stunden-Plasmaglukosewert nach einem oGTT empfohlen. Aufgrund fehlender Angaben des pU ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten über dieses nicht empfohlene Diagnosekriterium eingeschlossen wurden. Die sich hieraus ergebende Unsicherheit stellt die Eignung der Studie TN-10 nicht gänzlich infrage, wird aber bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Unsicherheiten bei der Dosierung von Teplizumab

Die verwendete Formulierung von Teplizumab, die in der Studie TN-10 verwendet wurde, unterscheidet sich aufgrund von Herstellerwechsel und eines damit verbundenen veränderten Herstellungsprozesses von dem zugelassenen Marktprodukt. In der Studie TN-10 erhielten die Patientinnen und Patienten eine rund 20 % geringere kumulative Teplizumab-Dosis. Es bleibt aufgrund fehlender vergleichender Daten unklar, ob und inwiefern die abweichende Dosierung Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte hat. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellung beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie TN-10 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. In der Studie wurden regelmäßige Untersuchungen zur Symptomatik und klinischen Zeichen

eines Diabetes mellitus Typ 1 durchgeführt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Maßnahmen insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TN-10 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und schwere UEs als hoch eingestuft. Grund dafür sind unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Nachbeobachtungsdauern. Für die Endpunkte Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die übrigen Endpunkte liegen keine bzw. keine geeigneten Daten vor, sodass die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt.

In die Studie TN-10 wurden Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 eingeschlossen. Folgende Aspekte werden bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt:

- Abweichungen zu Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 Stadium 2 zum Studieneinschluss über die abnorme Glukosetoleranz
- Abweichungen in der Dosierung von Teplizumab während der Studie TN-10 zum zugelassenen Marktprodukt

Aufgrund der oben genannten Punkte ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung insgesamt reduziert. Auf Basis der vorliegenden Informationen aus der Studie TN-10 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

In der Studie TN-10 traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teplizumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1

Beim Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 zeigt sich in der Analyse zur Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 (Stadium 3) ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab im Vergleich mit Placebo. Es ergibt sich im Median eine Verzögerung des

Auftretens des Diabetes mellitus Typ 1 (Stadium 3) von 2 Jahren. Die Beobachtungsdauer ist zu kurz, um zu untersuchen, ob das Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 1 durch Teplizumab gänzlich verhindert werden kann. Es ist zudem unklar, inwieweit durch die beobachtete Verzögerung der Langzeitverlauf der Erkrankung (insbesondere das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen) positiv beeinflusst wird. Auswirkungen der Verzögerung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik wurden nicht erfasst.

Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teplizumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teplizumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Teplizumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infektionen (UEs), schwerwiegende Infektionen (SUEs)

Für die Endpunkte Infektionen (UEs) und schwerwiegende Infektionen (SUEs) liegen aufgrund fehlender Ereigniszeitanalysen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Teplizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der vorliegenden Nutzenbewertung können basierend auf der Studie TN-10 lediglich Aussagen zu denjenigen Patientinnen und Patienten getroffen werden, die eine familiäre Vorbelastung von Diabetes mellitus Typ 1 haben. Für Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung liegen keine Daten vor.

In der Gesamtschau zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 und mit familiärer Vorbelastung ein negativer Effekt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Es zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß. Die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen konnten aufgrund der in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen über das relative Risiko bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht vollständig herangezogen werden, es deuten sich jedoch dort Nachteile bei spezifischen UEs an.

Im Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, wobei sich eine Verzögerung des Auftretens von im Median 2 Jahren zeigt. Es ist jedoch unklar, inwieweit durch diese Verzögerung der Langzeitverlauf der Erkrankung (insbesondere das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen) positiv beeinflusst wird. Auswirkungen der Verzögerung auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptome wurden nicht erfasst. Da aufgrund fehlender Daten Unklarheiten über Effekte von Teplizumab auf die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bestehen, reicht der in der Kategorie Nebenwirkungen beobachtete negative Effekt nicht aus, um insgesamt einen geringeren Nutzen zu begründen.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene und Kinder mit familiärer Vorbelastung ab einem Alter von 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2, zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teplizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Für Erwachsene und Kinder ohne familiäre Vorbelastung ab einem Alter von 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 liegen aus der Studie TN-10 keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzen von Teplizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Teplizumab.

Tabelle 3: Teplizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Kinder ab einem Alter von 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 ^b , zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3	Beobachtendes Abwarten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ für Patientinnen und Patienten mit familiärer Vorbelastung^c: Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie) ▪ für Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung: Zusatznutzen nicht belegt (keine relevante Studie^d)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA werden Personen betrachtet, bei denen (noch) kein klinisch manifester Diabetes mellitus Typ 1 vorliegt, die aber persistierende Autoantikörper in Verbindung mit einem Nüchternplasmaglukosespiegel zwischen 100 und 125 mg/dl oder mit einem HbA1c-Wert zwischen 5,7 % und 6,4 % aufweisen. Diese Personen werden gemäß den aktuellen Leitlinien dem Stadium 2 des Diabetes mellitus Typ 1 zugeordnet. Es wird davon ausgegangen, dass Personen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 in den Stadien 1 und 2 nicht insulinpflichtig sind.</p> <p>c. In die Studie TN-10 wurden nur Patientinnen und Patienten im Alter ab 8 bis maximal 49,5 Jahren eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten älter als 49,5 Jahre übertragen werden können.</p> <p>d. Die Fragestellung von Teplizumab im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bei Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung wurde in der Studie TN-10 nicht untersucht.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA1c: glykiertes Hämoglobin</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.