

Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, Stadium 2, ≥ 8 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-11

Version: 1.0

Stand: 12.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2236

DOI: 10.60584/A26-11

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, Stadium 2, \geq 8 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.02.2026

Interne Projektnummer

A26-11

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-11>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, Stadium 2, ≥ 8 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-11>.

Schlagwörter

Teplizumab, Diabetes Mellitus - Typ 1, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT01030861

Keywords

Teplizumab, Diabetes Mellitus - Type 1, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT01030861

Medizinisch-fachliche Beratung

- Andreas Barthel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Thomas Roth.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Deutschen Diabetes Föderation e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Deutsche Diabetes Föderation e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Barbara Schaffran
- Erika Baumbach
- Annalena Dunkel
- Dorothee Ehlert
- Moritz Felsch
- Lisa Junge
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Carolin Weigel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Barthel, Andreas	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.31
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.31
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.37
I 4.3 Ergebnisse	I.38
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.41
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.43
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.43
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.45
I 6 Literatur	I.47
I Anhang A Suchstrategien.....	I.50
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 I.51	
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.52
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.56

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Teplizumab	I.6
Tabelle 3: Teplizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Teplizumab	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Beobachtendes Abwarten	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo.....	I.16
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo	I.18
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo	I.20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo	I.26
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo	I.29
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo	I.30
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo.....	I.32
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo	I.37
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo	I.39
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo.....	I.40
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Teplizumab vs. Beobachtendes Abwarten	I.44
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	I.45
Tabelle 18: Teplizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.46
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo	I.53
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo	I.54
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo	I.54
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo	I.55

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 aus der Studie TN-10.....	I.51

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
AUC	Area under the curve
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GAD65	Gluatamat-Decaboxylase-65-Antikörper
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IA-2A	Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Antikörper
ICA	Inselzellantikörper
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MIAA	Mikro-Insulin-Antikörper
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
pT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ZnT8	Zink-Transproter-8-Antikörper

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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Teplizumab (Stand zum 24.11.2025)
- bibliografische Recherche zu Teplizumab (letzte Suche am 24.11.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Teplizumab (letzte Suche am 24.11.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Teplizumab (letzte Suche am 24.11.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Teplizumab (letzte Suche am 26.02.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
TN-10	ja	ja	nein	ja [4]	ja [5,6]	ja [7,8]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie TN-10 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TN-10	RCT, doppelblind, parallel	Kinder und Erwachsene (≥ 8 –45 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ nachgewiesene^c abnormale Glukosetoleranz^d ▪ ≥ 2 diabetesassoziierte Antikörper (GAD65A, IA-2A (= ICA512), MIAA, ZnT8A und / oder ICA)^e 	Teplizumab (N = 44) Placebo (N = 32)	Screening: bis zu 7 Wochen Behandlung: 14 Tage Beobachtung: bis zum Erreichen des primären Endpunkts ^f oder bis zum Studienende ^g	30 Zentren in Australien, Deutschland, Kanada, USA und Vereinigtes Königreich 07/2011–11/2018 Datenschnitt: 30.11.2018 ^h	primär: Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 ⁱ sekundär: UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Eingeschlossen wurden ausschließlich Kinder und Erwachsene, die auch Teilnehmerinnen oder Teilnehmer der Studie TN-01 mit einem oder mehreren Verwandten mit Diabetes mellitus Typ 1 waren. Die Verwandten mussten eine Diagnose vor dem Alter von 40 Jahren und eine Behandlung mit Insulin innerhalb 1 Jahres nach Diagnosestellung erhalten haben. Wurde bei Verwandten der Diabetes mellitus Typ 1 mittels anderer Kriterien diagnostiziert, war gemäß Studienprotokoll die Genehmigung für die Teilnahme in TN-01 vom TrialNet-Eignungskomitee erforderlich.</p> <p>c. bei Patientinnen und Patienten < 18 Jahre durch einen von TrialNet durchgeführten oGTT innerhalb von 7 Wochen vor der Baseline-Visite (Tag 0) und bei Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre durch zwei aufeinanderfolgende von TrialNet durchgeführte oGTTs, der letzte innerhalb von 7 Wochen vor der Baseline-Visite (Tag 0)</p> <p>d. definiert als Nüchternplasmaglukosewert ≥ 110 mg/dl und < 126 mg/dl oder 2-Stunden-Plasmaglukosewert ≥ 140 mg/dl und < 200 mg/dl oder durch 30-, 60- oder 90-Minuten-Wert bei oGTT ≥ 200 mg/dl</p> <p>e. bestätigt bei 2 Messungen; die 2. Messung musste innerhalb von 6 Monaten vor der 1. Dosis der Studienmedikation stattfinden; es mussten nicht dieselben Autoantikörper der 1. Messung bestätigt werden</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, wurde eine mindestens 2-jährige Nachbeobachtung angeboten.</p> <p>g. Gemäß Amendment des Studienprotokolls vom 25.06.2014 war das Studienende erreicht, wenn bei 40 Patientinnen und Patienten ein klinisch manifester Diabetes mellitus Typ 1 diagnostiziert worden war. Patientinnen und Patienten, die bis zum Studienende keinen manifesten Diabetes mellitus Typ 1 hatten, wurden im Rahmen des Studienprotokolls der TN-01 (TrialNet Natural History/Pathway to Prevention Study) weiter beobachtet.</p> <p>h. Die finale Analyse erfolgte nach ≥ 40 Ereignissen im primären Endpunkt. Zusätzlich wurde eine Interimsanalyse durchgeführt, die gemäß SAP nach 18 Ereignissen im primären Endpunkt erfolgen sollte.</p> <p>i. Die Kriterien für die Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 basieren auf Glukosetestes (gemäß den Kriterien der American Diabetes Association) oder dem Vorhandensein einer ausgeprägten Hyperglykämie mit akuter metabolischer Dekompensation (diabetische Ketoazidose). Die Glukosetestes mussten an zwei Zeitpunkten, die mindestens einen Tag auseinanderlagen, eines der folgenden Kriterien aufweisen: Klassische Diabetes mellitus-Symptome (Polyurie, Polydipsie und unerklärlicher Gewichtsverlust) und zufällige (d. h. unabhängig von der Zeit seit der letzten Mahlzeit) Plasmaglukosekonzentration von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) oder Nüchternplasmaglukosewert von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder 2-Stunden-Plasma-Glukose nach oGTT von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).</p> <p>GAD65A: Glutamat-Decarboxylase-65-Antikörper; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Antikörper; ICA: Inselzell-Antikörper; MIAA: Mikro-Insulin-Autoantikörper; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ZnT8A: Zink-Transporter-8-Antikörper</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
TN-10	<p>Teplizumab 1-mal täglich, i. v. für 14 Tage^a (Gesamtdosis: 9034 µg/m² KOF)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 0: 51 µg/m² KOF ▪ Tag 1: 103 µg/m² KOF ▪ Tag 2: 207 µg/m² KOF ▪ Tag 3: 413 µg/m² KOF ▪ Tage 4–13: 826 µg/m² KOF <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapieunterbrechungen möglich^b <p>Erforderliche Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibuprofen und Antihistaminika als Prophylaxe vor der Infusion an den ersten 5 Tagen <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibuprofen, Antihistaminika und Paracetamol zur Behandlung von Fieber, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen oder Hautausschlag <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lebendimpfstoffe innerhalb 8 Wochen nach Randomisierung und bis 1 Jahr nach Behandlung ▪ Todimpfstoffe innerhalb 4 Wochen nach Randomisierung und möglichst nicht innerhalb 4 Wochen nach Behandlung ▪ chronische Einnahme von Steroiden oder Immunsuppressiva^c ▪ nichtinsulinhaltige Medikamente, die die glykämische Kontrolle beeinflussen ▪ monoklonale Antikörper innerhalb 1 Jahres vor Randomisierung ▪ frühere OKT3- oder andere anti-CD3-Behandlungen 	Placebo 1-mal täglich, i. v. für 14 Tage
<p>a. Die 14-tägige Behandlung musste innerhalb von 7 Wochen nach dem bestätigenden oGTT beginnen, außer im Fall einer zwischenzeitlichen Erkrankung</p> <p>b. Während des 14-tägigen Behandlungszyklus erfolgte eine tägliche Überprüfung auf pathologische Leberwerte, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Koagulopathie, Fieber (Grad 3 an Tag 0 oder 1) sowie auf unerwünschte Ereignisse des Schweregrades ≥ 3 unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienmedikation (außer bei Lymphopenie, Hypoglykämie, Hyperglykämie, Fatigue / Unwohlsein, Schlaflosigkeit, Cheilitis, trockene Haut, Nagelveränderungen, Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Myalgie sowie grippeähnliche Symptome). Bei Auftreten entsprechender Befunde oder weiterer Ereignisse nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers wurde die Gabe des Studienmedikaments vorübergehend unterbrochen.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten sollten während der Studie Prednison, Immunsuppressiva oder chronisch inhalative oder nasale Kortikosteroide vermeiden, um das Infektionsrisiko zu reduzieren und einen möglichen Einfluss auf das Fortschreiten des Diabetes zu verhindern.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Studiendesign

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 8 Jahren (zum Zeitpunkt der Randomisierung) eingeschlossen,

die zuvor bereits in die Studie TN-01 eingeschlossen wurden (dort in einem Alter von 1 bis 45 Jahren). Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren die Patientinnen und Patienten in der Studie TN-10 maximal 49,5 Jahre alt. Die Studie TN-01 (TrialNet Pathway To Prevention Study) ist eine Screening- und Überwachungsstudie mit dem primären Ziel Patientinnen oder Patienten für Präventionsstudien oder Interventionsstudien zu identifizieren. Alle Patientinnen und Patienten in der Studie TN-10 hatten mindestens 1 Verwandte oder 1 Verwandten mit Diabetes mellitus Typ 1. Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus im Stadium 2, die keine Verwandten mit Diabetes mellitus Typ 1 hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Zudem musste für einen Einschluss in die Studie TN-10 eine abnorme Glukosetoleranz vorliegen. Die abnorme Glukosetoleranz war definiert als Nüchternplasmaglukosespiegel zwischen ≥ 110 mg/dl und < 126 mg/dl oder einen 2-Stunden-Plasmaglukosewert zwischen ≥ 140 mg/dl und < 200 mg/dl oder als ein 30-, 60- oder 90-Minuten-Wert nach oralem Glukosetoleranztest (oGTT) ≥ 200 mg/dl. Zum Zeitpunkt der Randomisierung musste bei den Patientinnen und Patienten, die 18 Jahre oder älter waren, die abnormale Glukosetoleranz durch 2 aufeinanderfolgende, von TrialNet durchgeführte oGTTs nachgewiesen worden sein (TrialNet ist ein Netzwerk aus 19 klinischen Zentren weltweit, das sich der Erforschung, Prävention und frühen Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 widmet). Der letzte oGTT musste innerhalb von 7 Wochen vor der Baseline-Visite (Tag 0) stattgefunden haben. Bei Patientinnen und Patienten, die jünger als 18 Jahre alt waren, reichte für den Nachweis einer abnormalen Glukosetoleranz ein bestätigender oGTT innerhalb von 7 Wochen vor der Baseline-Visite (Tag 0) aus. 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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und Alter zum Zeitpunkt der Rekrutierung (< 18 Jahre und ≥ 18 Jahre).

Die Behandlung mit Teplizumab erfolgte in der Studie weitgehend gemäß den Vorgaben in der Fachinformation [9]. Unsicherheiten hinsichtlich der Dosierung werden im Textabschnitt „Unsicherheiten bei der Dosierung von Teplizumab“ beschrieben.

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.

Der finale Datenschnitt der Studie TN-10 war am 30. November 2018. Dieser war geplant, nachdem 40 Patientinnen oder Patienten den primären Endpunkt erreichten. Darüber hinaus war ein Interimsdatenschnitt geplant, nachdem 18 Patientinnen oder Patienten den primären Endpunkt erreichten. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
TN-10	
Mortalität	
Gesamtmortalität ^a	bis zum Erreichen des primären Endpunkts ^b oder bis zum Studienende ^c oder bis zum Studienabbruch
Morbidität	
Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1	bis zum Studienende ^c
gesundheitsbezogene Lebensqualität	es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zum Erreichen des primären Endpunkts ^b , bis zum Studienende ^c oder bis zum Studienabbruch
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Mit Erreichen des primären Endpunkts, dem Beginn eines klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1, endete die Studie für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten. Ihnen wurde dennoch eine mindestens 2-jährige Nachbeobachtung in der Studie TN-10 Extension angeboten. c. Nachdem 40 Patientinnen oder Patienten den primären Endpunkt erreicht hatten, endete die Studie. Patientinnen und Patienten, die den primären Endpunkt bis Studienende nicht erreicht hatten, wurden im Rahmen des Studienprotokolls der TN-01 Studie nachbeobachtet. UE: unerwünschtes Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Patientinnen und Patienten wurden für alle erhobenen Endpunkte bis zum Erreichen des primären Endpunkts, dem Beginn eines klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1, oder bis zum Studienende nachbeobachtet. Die Patientinnen und Patienten, die den primären

Endpunkt zu Studienende nicht erreichten, konnten im Rahmen des Studienprotokolls der TN-01-Studie nachbeobachtet werden. Der pU gibt an, dass die Ergebnisse der Studie TN-01 als Follow-up-Auswertung für die Darstellung im Dossier nicht unmittelbar relevant seien. Die Patientinnen und Patienten konnten jedoch weiterhin regelmäßig auf Progression des Diabetes mellitus Typ 1 zu Stadium 3 überwacht werden. Gemäß EPAR hat der pU ausschließlich Zugriff auf öffentlich verfügbare Daten der Studie TN-01 [10]. Laut der Publikation zur Nachbeobachtung von Sims [8] wurden metabolische Auswertungen auf Basis von oGTTs und die Immunantwort untersucht und nachbeobachtet. Es gibt keine Angaben dazu, ob außerdem patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden. Es liegen daher keine geeigneten Daten aus der Studie TN-01 vor.

Patientinnen und Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, konnten auf Wunsch in der TN-10-Extensionsstudie 2 Jahre nachbeobachtet werden.

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 [9]. In die Studie TN-10 wurden allerdings ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die Verwandte mit einem klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 haben.

Mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 haben keine erkrankten Verwandte und somit keine familiäre Vorbelastung [2,3]. Der pU zieht zur Begründung, dass die Studienergebnisse im Hinblick auf die familiäre Vorbelastung übertragbar sind, Auswertungen der in Deutschland durchgeführten Fr1da-Studie heran [11]. Im Rahmen der Fr1da-Studie wurde Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren eine Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 1 mittels Testung von Inselautoantikörpern angeboten. Ziel war es, Kinder bereits im prädiabetischen Stadium zu diagnostizieren. Die Testung erfolgte in dieser Alterskohorte unabhängig davon, ob eine familiäre Vorbelastung vorlag oder nicht. Auch wurden Kinder und Erwachsene im Alter von 1 bis 21 Jahren mit Verwandten mit Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen. Endpunkt der Studie war die Diagnose des Stadiums 3 des Diabetes mellitus Typ 1. 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 [11]. Für die vorgelegte retrospektive Auswertung erfolgte die Auswahl der Patientinnen und Patienten der Fr1da-Gruppe entsprechend den in der Studie TN-10 verwendeten Methoden und Kriterien zur Feststellung einer abnormalen Glukosetoleranz sowie dem Nachweis von ≥ 2 Autoantikörpern entsprechend den Einschlusskriterien der Studie TN-10. Insgesamt umfasste die Fr1da-Gruppe 152 Patientinnen und Patienten und aus der Studie TN-10 gingen 32 Patientinnen und Patienten in die

Auswertungen ein. Der pU argumentiert zwar, dass die Progression von Diabetes mellitus Typ 1 von Stadium 2 zu Stadium 3 bei Kindern und Jugendlichen in der Fr1da-Gruppe vergleichbar verlief wie im TN-10-Placeboarm, dennoch unterscheidet sich die mediane Zeit bis zur Progression der Fr1da-Gruppe (32 Monate) mit der des TN-10-Placeboarms (26 Monate). Zusätzlich wird für den Vergleich die gesamte Fr1da-Gruppe im Stadium 2 herangezogen. Diese beinhaltet sowohl Patientinnen und Patienten mit als auch ohne familiäre Vorbelastung und ist mit einem medianen Alter von 5 Jahren deutlich jünger als die Patientinnen und Patienten des Placeboarms der Studie TN-10 (13 Jahre). In der Fr1da-Gruppe war die Zeit bis zum Stadium 3 operationalisiert als die Anzahl der Tage zwischen dem Alter bei Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 Stadium 2 und Stadium 3. In der Studie TN-10 war sie definiert als die Anzahl der Tage zwischen der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 Stadium 2 und Stadium 3. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen, die das Alter sowie die familiäre Vorbelastung berücksichtigen, zeigen zwar nicht statistisch signifikante, aber große Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen (Altersklasse 8 bis 15 Jahre: Fr1da-Gruppe (n = 40): 32 Monate vs. Placeboarm der Studie TN-10 (n = 24): 15 Monate; Fr1da-Gruppe mit (n = 45) vs. ohne (n = 107) familiäre Vorbelastung: 42 Monate vs. 27 Monate). Der Vergleich zwischen der Fr1da-Gruppe ohne familiäre Vorbelastung mit Patientinnen und Patienten der Studie TN-10 fehlt. Hinzu kommt, dass die Fr1da-Gruppe nicht mit Teplizumab behandelt wurde und entsprechend ein Vergleich mit dem Interventionsarm der Studie TN-10 nicht vorgelegt werden kann. Eine Aussage über mit Teplizumab behandelte Patientinnen und Patienten ist damit nicht möglich. Nach eigenen Angaben der Autorinnen und Autoren hatte die Auswertung zudem nur ausreichend Power, um große Unterschiede zu detektieren. Die fehlende statistische Signifikanz der vergleichenden Auswertungen bedeutet daher insbesondere im Hinblick auf die genannten Unterschiede nicht zwangsläufig eine Vergleichbarkeit der Gruppen.

Insgesamt kann auf Basis der Argumentation des pU nicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung ausgegangen werden. Die Studie TN-10 erlaubt daher nur Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit Stadium 2 des Diabetes mellitus Typ 1 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 [2,3]. Die Abweichungen betreffen den ICA zum Nachweis der Inselautoimmunität und die zum Einschluss herangezogenen Werte zum Nachweis einer abnormen Glukosetoleranz (Nüchternplasmaglukosespiegel und den 30-, 60- und 90-Minuten-Plasmaglukosewert nach einem oGTT).

Die Autoimmunität konnte in der Studie TN-10 unter anderem über den ICA bestimmt werden. Gemäß S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes liefert die Bestimmung des ICA unspezifische Befunde und wird nicht mehr empfohlen [3]. In der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter ist die Bestimmung der Autoimmunität über den ICA allerdings noch enthalten [2]. In der Studie TN-10 mussten ≥ 2 Antikörper zu 2 unterschiedlichen Zeitpunkten nachgewiesen werden. Der erste Nachweis erfolgte innerhalb der Studie TN-01, in der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Verwandten mit Diabetes mellitus Typ 1 auf Autoantikörper gescreent wurden. Patientinnen und Patienten mit positivem Testergebnis wurden nach einem oGTT dann weiter für die Einschlusskriterien der TN-10 geprüft. Der zweite Nachweis musste innerhalb von 6 Monaten vor der 1. Gabe der Studienmedikation erfolgen. Es mussten aber nicht dieselben Antikörper wie beim ersten Nachweis nachgewiesen werden. Die Abweichung dieses Diagnosekriteriums von der S3-Leitlinie der Erwachsenen bleibt ohne Konsequenz.

Der Bereich für den Nüchternplasmaglukosespiegel zum Einschluss in die Studie TN-10 beträgt ≥ 110 bis < 126 mg/dl und ist damit etwas enger definiert als in den Leitlinien (≥ 100 bis < 126 mg/ml) [3,12]. Laut S3-Leitlinie wäre darüber hinaus auch ein glykierter Hämoglobin (HbA1c)-Wert zwischen 5,7 % bis 6,4 % oder ein Anstieg um ≥ 10 % zum Nachweis einer abnormen Glukosetoleranz geeignet (siehe auch Tabelle 4). Der HbA1c-Wert wird in der Studie TN-10 zwar erhoben, aber nicht für einen Studieneinschluss herangezogen. Die beschriebenen Abweichungen bleiben für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Eine weitere Abweichung zum Nachweis der abnormen Glukosetoleranz ist der 30-, 60-, und 90-Minuten-Plasmaglukosewert nach einem oGTT. Dieses Diagnose- bzw. Einschlusskriterium ist nicht leitlinienkonform. Gemäß WHO-Richtlinien wird der 2-Stunden-Plasmaglukosewert nach einem oGTT betrachtet [2,3,13], der ebenfalls in der Studie herangezogen werden konnte. Die Plasmaglukosewerte zu den Zeitpunkten 30, 60 und 90 Minuten sollten gemäß den zuvor genannten Empfehlungen dagegen nicht zur Diagnose einer abnormalen Glukosetoleranz herangezogen werden. 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

Unsicherheiten bei der Dosierung von Teplizumab

Die 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. Unter anderem zeigten pharmakokinetische Studien Unterschiede in der Clearance der Produkte. Die Clearance der

in der Studie TN-10 eingesetzten Formulierung war geringer als die des Marktproduktes, woraus sich das abweichende Dosierungsschema in der Studie TN-10 von dem zugelassenen Produkt ergibt [10]. Die zugelassene Formulierung von Teplizumab wird abweichend vom in Tabelle 7 angegebenen Dosierungsschema folgendermaßen verabreicht: Tag 1: $65 \mu\text{g}/\text{m}^2$, Tag 2: $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$, Tag 3: $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$, Tag 4: $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$, Tag 5 bis 14: $1030 \mu\text{g}/\text{m}^2$ [9]. In der Studie TN-10 erhielten die Patientinnen und Patienten insgesamt $9034 \mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche Teplizumab und damit eine rund 20 % geringere kumulative Teplizumab-Dosis. Das abweichende Dosierungsschema wurde auf Basis eines vom pU zur Zulassung in den USA vorgelegten pharmakokinetischen Modells berechnet und dort zugelassen. Gemäß dem Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) waren diese Daten allein nicht ausreichend, sodass daher diesbezüglich Unsicherheiten bestehen bleiben. Aufgrund von Post-Marketing-Sicherheitsdaten des zugelassenen Marktproduktes in den USA wurde die veränderte Dosierung von der EMA allerdings akzeptiert [10]. Abschließend 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

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. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt. Dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Folgende Untersuchungen wurden zur Bewertung der Symptomatik und klinischen Zeichen eines Diabetes mellitus Typ 1 in der Studie TN-10 durchgeführt:

- regelhafte Durchführung von oGTTs und HbA1c-Bestimmungen
- regelmäßige körperliche Untersuchungen und Abfrage von Symptomatik und Nebenwirkungen

Ein oGTT, die HbA1c-Bestimmung sowie die körperlichen Untersuchungen wurden nach 3, 6 und 12 Monaten und danach alle 6 Monate durchgeführt. Zufällige Plasmaglukosespiegel wurden alle 3 Monate, in denen kein oGTT durchgeführt wurde, bestimmt. Symptome und Nebenwirkungen wurden gemäß Studienprotokoll zwischendurch vom Studienpersonal abgefragt, wobei unklar ist, in welchen zeitlichen Abständen dies geschah. Gemäß Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody-Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes der American Diabetes Association (ADA) sollen Personen mit präsymptomatischem Diabetes mellitus Typ 1 regelmäßig auf eine Krankheitsprogression untersucht werden [14]. Für Erwachsene in Stadium 2 wird empfohlen, den HbA1c-Wert in Kombination mit entweder

einem verblindeten kontinuierlichen Glukosemonitoring oder einem 2-Stunden-Plasmaglukosewert nach oGTT alle 6 Monate durchzuführen [14]. Für Kinder in Stadium 2 wird eine Überwachung des Glukosemetabolismus empfohlen, unter anderem werden hierfür der HbA1c-Wert und ein oGTT genannt. Explizit wird für Kinder in Stadium 2 zwischen 3 und 9 Jahren empfohlen den HbA1c-Wert alle 6 Monate und für Kinder älter als 9 Jahre mindestens alle 12 Monate zu bestimmen [14]. Auch in der deutschen Leitlinie wird für Kinder und Jugendliche im Stadium 1 oder 2 empfohlen, im Rahmen von 3- bis 6-monatlichen Untersuchungen den HbA1c-Wert zu bestimmen, um den richtigen Zeitpunkt des Beginns einer Insulintherapie innerhalb von 2 Jahren zu erfassen [2].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Maßnahmen im Vergleichsarm daher insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Charakteristika der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
Studie TN-10		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	19 (12)	18 (11)
Median [Min; Max]	14 [9; 50]	13 [9; 45]
Altersgruppe, n (%)		
< 18 Jahre	29 (66)	26 (81)
≥ 18 Jahre	15 (34)	6 (19)
Geschlecht [w / m], %	43 / 57	47 / 53
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	44 (100)	30 (94)
asiatisch	0	1 (3)
mehrere	0	1 (3)
Körpergewicht [kg]		
MW (SD)	57,9 (24,7)	57,0 (19,5)
Median [Min; Max]	52,0 [26,6; 143,5]	61,0 [27,2; 117,1]
BMI [kg/m ²],		
MW (SD)	22,0 (6,4)	22,1 (4,4)
Median [Min; Max]	20,0 [14,7; 43,7]	21,6 [16,0; 34,6]
Art der Verwandtschaft mit einer Person mit Typ 1 Diabetes mellitus, n (%)		
Geschwister	30 (68)	19 (59)
Nachkommen	7 (16)	6 (19)
Elternteil	7 (16)	6 (19)
Geschwister und ein weiterer Verwandter ersten Grades	3 (7)	3 (9)
Verwandter 2. Grades	5 (11)	7 (22)
Verwandter 3. Grades oder weiter entfernt	1 (2)	2 (6)
Autoantikörper		
GAD65A, n (%)		
positiv	40 (91)	28 (88)
negativ	4 (9)	4 (13)
mIAA, n (%)		
positiv	19 (43)	11 (34)
negativ	25 (57)	21 (66)
IA-2A, n (%)		
positiv	26 (59)	24 (75)
negativ	18 (41)	8 (25)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
ICA, n (%)		
positiv	29 (66)	28 (88)
negativ	15 (34)	4 (13)
ZnT8A, n (%)		
positiv	32 (73)	24 (75)
negativ	12 (27)	8 (25)
Anzahl der positiven Antikörper, n (%)		
1	1 (2) ^a	0
2	12 (27)	7 (22)
3	11 (25)	5 (16)
4	12 (27)	14 (44)
5	8 (18)	6 (19)
Glukosewert aus einem oGTT ^b [mg/dl], MW (SD)	162,5 (22,3)	155,3 (22,9)
HbA1c [%], MW (SD)	5,2 (0,3)	5,2 (0,3)
Therapieabbruch, n (%)	1 (2)	2 (6)
Studienabbruch, n (%)	3 (7)	3 (9)
<p>a. Gemäß Angaben des pU hatte eine Patientin bzw. ein Patient einen eindeutig nachgewiesenen Autoantikörper, während der Nachweis zum zweiten Antikörper nicht eindeutig war, sondern nur an der Grenze zwischen positiv und negativ lag. Die Aufnahme dieser Patientin bzw. dieses Patienten in die Studie erfolgte nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes.</p> <p>b. Es handelt sich um den Mittelwert der während des 2-Stunden-oGTT erhobenen Plasmaglukosewerte (Nüchternglukose sowie Messungen nach 30, 60, 90 und 120 Minuten).</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; GAD65A: Glutamat-Decarboxylase-65-Antikörper; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Antikörper; ICA: Inselzell-Autoantikörper; m: männlich; Max: Maximum; mIAA: Mikro-Insulin-Autoantikörper; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; ZnT8A: Zink-Transporter-8-Antikörper</p>		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen beiden Behandlungsarmen der Studie TN-10 nicht durchgehend ausgeglichen. Das mediane Alter lag bei 14 bzw. 13 Jahren. Im Interventionsarm war der Anteil an Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit 66 % niedriger als im Vergleichsarm mit 81 %. Die Patientenpopulation ist fast ausschließlich kaukasischer Abstammung und hat einen geringfügig höheren Anteil an Jungen bzw. Männern im Vergleich zu Mädchen bzw. Frauen. Das Körpergewicht war im Mittel ähnlich in beiden Behandlungsarmen mit 58 kg bzw. 57 kg, unterschied sich aber im Median mit 52 kg im Interventionsarm und 61 kg im Vergleichsarm.

Im Verwandtschaftsverhältnis zur Person mit klinisch manifestem Diabetes mellitus Typ 1 gab es ebenfalls Unterschiede. Im Interventionsarm hatten 68 % der Patientinnen und Patienten Geschwister mit Diabetes mellitus Typ 1, im Vergleichsarm waren es 59 %. Im Interventionsarm gab es 11 % der Patientinnen und Patienten die über eine Verwandtschaft 2. Grades eingeschlossen wurden, im Vergleichsarm waren es 22 %. Zu beachten ist, dass mehrere Verwandte aus der Familie an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt sein konnten.

In Bezug auf die Autoantikörper zum Einschluss in die Studie waren 43 % bzw. 34 % positiv für den mIAA. Für den IA-2A waren 59 % bzw. 75 % positiv. Für den ICA waren 66 % bzw. 88 % positiv. Für die GAD65- und ZnT8-Antikörper waren die Anteile ungefähr ausgeglichen. Insgesamt waren 25 % bzw. 16 % positiv für 3 Antikörper und 27 % bzw. 44 % positiv für 4 Antikörper. Bei einer Patientin oder einem Patienten war die Messung des 2. Antikörpers uneindeutig. Der Glukosewert nach einem oGTT war im Interventionsarm im Mittel mit 162,5 mg/dl höher als im Vergleichsarm mit 155,3 mg/dl. Der HbA1c-Wert von 5,2 % war in beiden Armen gleich. Während der Studie kam es bei 1 bzw. 2 Patientinnen und Patienten zum Therapieabbruch, je 3 Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen brachen die Studie ab.

Tabelle 10 zeigt die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo

Studie	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie / Endpunkt		
TN-10		
Behandlungsdauer	k. A. ^a	
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	27,5 [k. A.; k. A.]	17,8 [k. A.; k. A.]
Morbidität		
Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1		
Median [Q1; Q3]	29,2 [k. A.; k. A.] ^c	19,7 [k. A.; k. A.] ^c
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.	
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	27,5 [k. A.; k. A.]	17,8 [k. A.; k. A.]
<p>a. Die geplante Behandlung betrug 14 Tage mit je einer Infusion pro Tag. Im Interventionsarm erhielten 41 (93,3 %) Patientinnen oder Patienten 14 Infusionen, 2 (4,5 %) Patientinnen oder Patienten 13 Infusionen und 1 (2,3 %) Patientin oder Patient 12 Infusionen. Im Vergleichsarm erhielten 28 (87,5 %) Patientinnen oder Patienten 14 Infusionen, 2 (6,3 %) Patientinnen oder Patienten 13 Infusionen, 1 (3,1 %) Patientin oder Patient 11 Infusionen und 1 (3,1 %) Patientin oder Patient 8 Infusionen.</p> <p>b. Zeit von der Randomisierung bis zum Erreichen des primären Endpunkts oder letzten Kontakts</p> <p>c. Die Angabe stammt aus den Studienunterlagen, die auf der Auswertung „Zeit bis zur Diabetes-Diagnose“ beruht. Die Angaben zu den Nebenwirkungen und der Gesamtmortalität stammen aus der Auswertung „Zeit bis zum ersten von zwei positiven oGTTs“. Es ist unklar, warum sich die mediane Nachbeobachtungszeit zwischen den Auswertungen unterscheidet.</p> <p>k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Behandlungsdauer sollte in beiden Behandlungsarmen 14 Tage betragen. Aufgrund von Behandlungsabbrüchen wurden im Interventionsarm 41 (93,3 %) und im Vergleichsarm 28 (87,5 %) der Patientinnen und Patienten 14 Tage behandelt.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Gesamtmortalität und Nebenwirkungen unterschieden sich zwischen den Behandlungsarmen, da sie nur bis zum Erreichen des primären Endpunkts erhoben wurden. Die Progression zu Stadium 3 trat im Vergleichsarm früher auf. Die mediane Beobachtungsdauer für alle Endpunkte war 27,5 Monate im Interventionsarm. Im Vergleichsarm betrug die mediane Beobachtungszeit 17,8 Monate.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TN-10	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass die Studie ausschließlich in den USA durchgeführt und die Mehrheit der Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung seien. Zudem seien Alter mit einem Median von 14 Jahren und das Geschlechterverhältnis, welches nahezu ausgeglichen, aber leicht erhöht in der Anzahl der männlichen Patienten war, ähnlich dem der Patientinnen und Patienten im DPV-Register für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 in Deutschland, Österreich und der Schweiz [15]. In den Subgruppenanalysen nach Abstammung, Alter und Geschlecht in der Studie sei zudem keine Effektmodifikation beobachtet worden.

Zusätzlich bezieht sich der pU auf die Auswertungen der Fr1da-Studie zur Früherkennung von Diabetes mellitus Typ 1, nach denen eine Übertragbarkeit von der Studienpopulation mit familiärer Vorerkrankung auf die allgemeine deutsche Versorgungspopulation, also auch ohne familiäre Vorerkrankung, gegeben sei [11]. Somit sei insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf das gesamte Anwendungsgebiet siehe Abschnitt „Einschränkung der Studienpopulation auf Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 mit familiärer Vorbelastung“ in diesem Kapitel.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs), operationalisiert als Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen, operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität ^a	Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^c	Schwerwiegende Infektionen ^c	Weitere spezifische UEs
TN-10	ja	ja	nein ^e	nein ^d	ja	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^f
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs der genannten SOC. d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Fließtext e. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben. f. Keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs, spezifischer schwerer UEs und spezifischer SUEs ist daher nicht möglich.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Anmerkungen zu Endpunkten

Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1

Operationalisierung

Der primäre Endpunkt der Studie TN-10 ist die Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 (Stadium 3), operationalisiert über die Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1. Der Endpunkt ist über das Erreichen eines der folgenden 4 Kriterien definiert:

- ausgeprägte Hyperglykämie mit akuter metabolischer Dekompensation (diabetische Ketoazidose)
- Klinische Symptome des Diabetes mellitus Typ 1 (Polyurie, Polydipsie und unerklärlicher Gewichtsverlust) und zufällige (d. h. unabhängig von der Zeit seit der letzten Mahlzeit) Plasmaglukosekonzentration von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
- Nüchternplasmaglukosespiegel von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l); „nüchtern“ wurde als keine Kalorienzufuhr für mindestens 8 Stunden definiert
- 2-Stunden-Plasmaglukose von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l); der Test sollte mit einer Glukosebelastung durchgeführt werden, die dem Äquivalent von 1,75 g/kg Körpergewicht entspricht, bis maximal 75 g in Wasser aufgelöster, wasserfreier Glukose

Fand der Nachweis über einen Glukosetest (in obiger Auflistung Kriterien 2 bis 4) statt, musste der Nachweis an 2 Zeitpunkten, die möglichst nahe beieinander, jedoch mindestens einen Tag auseinanderlagen, bestätigt werden. Es wurde empfohlen, dass mindestens eine Messung einen oGTT umfassen sollte.

Ein oGTT wurde nach Studieneinschluss nach 3, 6 und dann alle 6 Monate durchgeführt. Zusätzlich wurden zufällige Plasmaglukosewerte im Abstand von 3 Monaten bestimmt, in denen kein oGTT geplant war. Lag bei diesen zufälligen Messungen der Glukosewert > 200 mg/dl oder lagen Symptome (verschwommene Sicht, Polyurie, Polydipsie, unerklärlicher Gewichtsverlust) vor, wurde der Nüchternplasmaglukosespiegel bestimmt oder ein oGTT durchgeführt.

Ein klinisch manifester Diabetes mellitus Typ 1 lag vor, wenn die geforderten Glukosewerte als Teil eines oGTT in einem TrialNet-Labor bestimmt wurden. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Diagnose über Diabetes-Symptome und zufällige Plasmaglukosekonzentration ≥ 200 mg/dl oder andere als den oben genannten Kriterien gestellt wurde, erfolgte gemäß SAP eine Adjudizierung durch das TrialNet-Diabetes-Adjudizierungscommittee. Eine Diagnosestellung über nicht weiter spezifizierte andere Kriterien war ebenfalls möglich.

Der pU legt ausschließlich Auswertungen für den Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 vor. Ergebnisse zu den einzelnen Kriterien stellt der pU nicht dar.

Bewertung des primären Endpunkts

Die Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 wird als patientenrelevant bewertet. Zu berücksichtigen ist, dass gemäß Anwendungsgebiet durch die neue Intervention Teplizumab der Eintritt in ein klinisch manifestes Stadium des Diabetes mellitus Typ 1 (Stadium 3) nicht verhindert, sondern nur verzögert werden kann. Es stellt sich daher die Frage, was eine bestimmte Verzögerung der Krankheitsprogression für Patientinnen und Patienten bedeutet.

Eine Verzögerung der Krankheitsprogression in das Stadium 3 könnte zu einem verbesserten Langzeitverlauf führen, sodass auch das Auftreten von Folgekomplikationen verzögert wird. Der pU beschreibt dies zwar in Modul 4 A, legt jedoch keine Daten dazu vor, inwieweit eine bestimmte Verzögerung das Auftreten von Folgekomplikationen beeinflusst. Zudem könnte eine Verzögerung der Krankheitsprogression mit weiteren Vorteilen für Patientinnen und Patienten einhergehen, wie der Verzögerung von Symptomen (z. B. Fatigue) sowie zeitweise verbesserter Lebensqualität (z. B. durch Verzicht auf Insulintherapie oder Ernährungs-umstellungen). Effekte auf diese Endpunkte können und sollten jedoch direkt erhoben werden. Insbesondere können nur so mögliche negative Einflüsse von Teplizumab auf die Lebensqualität berücksichtigt werden (u. a. Auswirkungen von Nebenwirkungen).

Unabhängig von diesen grundsätzlichen Überlegungen werden die Kriterien für das Erreichen des primären Endpunkts nachfolgend kommentiert.

Die vorgelegten Kriterien zum Nachweis der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 über einen Glukosetest entsprechen den S3-Leitlinien. Alternativ kann die Diagnose aber auch über den HbA1c-Wert $\geq 6,5$ erfolgen [2,3]. Grundsätzlich enthält der primäre Endpunkt mit dem Kriterium „ausgeprägte Hyperglykämie mit akuter metabolischer Dekompensation (diabetische Ketoazidose)“ ein per se patientenrelevantes Kriterium, da die diabetische Ketoazidose potenziell lebensbedrohlich ist [2] und gemäß CTCAE-Kriterium dem Schweregrad 4 zugeordnet wird. Da mit Erreichen des primären Endpunkts, der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1, die Studie für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten grundsätzlich endete, wurden diabetische Ketoazidosen nicht mehr zwangsläufig erhoben. Daher ist davon auszugehen, dass bei separater Betrachtung dieses Endpunkts aufgrund unvollständiger Erhebung keine geeigneten Daten vorliegen würden.

Für die Kriterien „klinische Symptome des Diabetes mellitus Typ 1 (Polyurie, Polydipsie und unerklärlicher Gewichtsverlust) und zufällige Plasmaglukosekonzentration ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)“ ist unklar, in welchem zeitlichen Zusammenhang entsprechende Symptome mit einer zufällig gemessenen erhöhten Plasmaglukosekonzentration stehen. Gemäß Studienplanung wurden die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf immer wieder kontaktiert und formal die Symptome verschwommenes Sehen, Polyurie, Polydipsie und unbeabsichtigter Gewichtsverlust abgefragt. Es ist allerdings unklar, in welchen zeitlichen Abständen dieser Kontakt erfolgte und wie schnell nach einer Abfrage bei bestehenden Symptomen eine Plasmaglukosemessung durchgeführt wurde, die bei Erreichen oder Überschreiten eines Schwellenwerts von 200 mg/dl (und nach weiterer Bestätigung durch einen Glukosetest) zur Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus Typ 1 führte. Darüber hinaus ist auch unklar, ob sich Patientinnen und Patienten bei einer vorliegenden für eine Hyperglykämie charakteristischen Symptomatik beim Studienpersonal melden sollten, und ob danach eine Bestimmung der Glukosewerte erfolgte. Es wird aus demselben Grund wie für die diabetische Ketoazidose angenommen, dass eine Betrachtung symptomatischer Hyperglykämien als eigenständiger Endpunkt nicht möglich ist.

Es gibt zudem Unklarheiten bezüglich der Diagnosestellung des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1. Der Prüfbogen (Case Report Form [CRF]) enthält 2 Versionen eines Erhebungsbogens zur Dokumentation einer Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1. Der neue Erhebungsbogen („Diabetes Onset Form“) enthält im Vergleich zum alten Erhebungsbogen („Diabetes Onset Form (Old)“) als Diagnosekriterium auch den HbA1c-Wert.

Die Diagnosekriterien des neuen Erhebungsbogens waren:

- 2 aufeinanderfolgende klinisch auffällige oGTTs
- diabetische Ketoazidose oder eindeutige Symptome (definiert als schwere/persistierende Polyurie, Polydipsie und / oder signifikanter unerklärlicher Gewichtsverlust) UND ein Laborwert (definiert als Nüchternplasmaglukosespiegel von ≥ 126 mg/dl ODER HbA1c-Wert $\geq 6,5$ %)
- ein klinisch auffälliger oGTT und ein anderer Laborwert (definiert als Nüchternplasmaglukosespiegel von ≥ 126 mg/dl ODER HbA1c-Wert $\geq 6,5$ %)
- Nüchternplasmaglukosespiegel von ≥ 126 mg/dl UND HbA1c-Wert $\geq 6,5$ %
- Diagnose anhand anderer als der oben genannten Kriterien

Der HbA1c-Wert wird im alten Dokumentationsbogen zwar ebenfalls erfasst, ist dort aber nicht unter den Diagnosekriterien aufgeführt. Zur Erfassung der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 und somit des primären Endpunkts war eine bestehende Symptomatik im neuen Erhebungsbogen entweder analog der präspezifizierten Operationalisierung (siehe oben) an den Nüchternplasmaglukosespiegel oder an den HbA1c-Wert gekoppelt. Da ein oGTT sensitiver als ein zufälliger Plasmaglukosewert ist, um eine erhöhte Plasmaglukose zu erfassen, und der HbA1c-Wert sehr spezifisch zur Diagnose des Stadium 3 ist [14], wäre auch diese Kombination geeignet, um eine symptomatische Hyperglykämie zu erfassen. Im neuen Erhebungsbogen war zudem für die Diagnose einer Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 ein Nüchternplasmaglukosespiegel von ≥ 126 mg/dl an das gleichzeitige Vorliegen eines HbA1c-Werts $\geq 6,5$ % gekoppelt. Aus den vorgelegten Studienunterlagen geht nicht hervor, ob und wenn ja ab wann der neue Erhebungsbogen eingesetzt wurde und bei wie vielen Patientinnen und Patienten dadurch auch über andere als in der präspezifizierten Operationalisierung genannte Kriterien die Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus Typ 1 gestellt wurde. Weiterhin ist unklar, ob, und wenn ja, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein manifester Diabetes mellitus Typ 1 über andere Kriterien als den prädefinierten bzw. denen im neuen Erhebungsbogen („Diagnose anhand anderer als der oben genannten Kriterien“) diagnostiziert wurde und welche Kriterien in diesem Fall herangezogen wurden.

In der vorliegenden Situation haben die oben genannten Unsicherheiten bezüglich der Diagnosestellung keine Konsequenzen für die Bewertung.

C-Peptid

Der pU zieht für den Endpunkt C-Peptid die Veränderung der C-Peptid-Area under the curve (AUC) nach einem 2-stündigen oGTT zu Monat 24 gegenüber dem Baselinewert für die Nutzenbewertung heran. Der C-Peptid-Wert wird in klinischen Studien als Marker der endogenen Insulinproduktion verwendet, da das C-Peptid bei der Bildung von Insulin aus Proinsulin in gleichen Teilen wie Insulin entsteht [16,17]. Als Laborparameter ist der C-Peptid-Wert nicht per se patientenrelevant. Der pU impliziert zwar einen Surrogatcharakter des

C-Peptids für eine verbleibende endogene Insulinproduktion, welche im Zusammenhang mit weiteren Endpunkten steht (u. a. schwere Hypoglykämie, diabetische Ketoazidose, Retinopathie, Mikroangiopathie [18-25]), legt aber keine Surrogatvalidierung vor. Der pU referenziert in Modul 4 A verschiedene Publikationen [18-27], die aber keine Validierungsstudien auf Basis von RCTs im Sinne einer Korrelationsanalyse zwischen einem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und einem Behandlungseffekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Die verschiedenen Publikationen umfassen stattdessen Auswertungen der Risikoreduktion auf Basis von Kohortenstudien. Die Surrogatvalidierung über Kohortenstudien ist grundsätzlich als alternative Methode zu korrelationsbasierten Verfahren in besonderen Situationen möglich und wurde in der Vergangenheit in der Indikation Hepatitis C vom IQWiG akzeptiert [28]. Es liegt jedoch keine Informationsbeschaffung (z. B. in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung) vor, welche die Vollständigkeit der Datengrundlage hinreichend sicherstellt. Zusätzlich handelt es sich in den vorgelegten Studien mit Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 Stadium 3, die außerdem insulinpflichtig sind, um eine andere Population als dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist daher keine Bewertung des C-Peptid-Werts als Surrogatendpunkt möglich. Der Endpunkt C-Peptid wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon zeigen die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse zum C-Peptid keinen statistisch signifikanten Effekt zum primären Analysezeitpunkt nach 24 Monaten.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

In der Studie TN-10 wurden UEs von Studienbeginn bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 oder bis Studienende erhoben. Daraus ergeben sich aufgrund der häufigeren und früheren Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleichsarm deutliche Unterschiede in den Beobachtungszeiten (siehe Tabelle 10). Der pU legt zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen Auswertungen zum relativen Risiko (RR) vor. Außer für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist dies nicht sachgerecht, da das RR bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern allgemein nicht sinnvoll interpretierbar ist. Die Behandlung betrug in beiden Studienarmen jeweils etwa 14 Tage (siehe Tabelle 10), daher konnten Abbrüche wegen UEs nur in diesem Zeitraum auftreten. Auswertungen beruhend auf Ereigniszeitanalysen für UEs jeglichen Schweregrads, schwere UEs und SUEs liegen nicht vor. Die vorgelegte Auswertung zu UEs, schweren UEs und SUEs ist daher nicht geeignet, um spezifische UEs, spezifische schwere UEs und spezifische SUEs, die sich aus den Häufigkeiten ergeben, auszuwählen.

Die Auswertung für schwere UEs ist in der vorliegenden Datensituation allerdings aufgrund der Größe des Effekts beim RR (RR [95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI)]: 6,30 [2,05; 19,38]; $p = 0,001$), siehe Tabelle 14) dennoch interpretierbar und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Zudem zeigt eine Auswertung aller Patientinnen und Patienten mit UEs bis 28

Tage nach Ende der 14-tägigen Behandlung mit der Studienmedikation, dass die meisten UEs innerhalb dieses Zeitraums aufgetreten sind (Interventionsarm: 42 von 43 Patientinnen und Patienten mit UE, Vergleichsarm: 12 von 22 Patientinnen und Patienten mit UE). Für den Auswertungszeitraum bis 28 Tage nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation liegen keine Angaben zu schweren UEs vor, allerdings sind im Vergleichsarm insgesamt nur bei 3 Patientinnen und Patienten schwere UEs aufgetreten.

Es ist anzumerken, dass sich im Endpunkt Infektionen (operationalisiert über die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) Nachteile von Teplizumab andeuten. Zusätzlich zeigen die spezifischen UEs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes [SOC, UEs] und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [SOC, UEs, schwere UEs] basierend auf dem vorgelegten Effektmaß RR einen höheren Schaden von Teplizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erheblichen Ausmaßes.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität ^a	Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Infektionen ^c	Schwerwiegende Infektionen ^c	Weitere spezifische UEs
TN-10	N	H ^d	N	– ^f	– ^e	H ^d	N	– ^e	– ^e	– ^g

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 c. Zur Erhebung von Infektionen werden alle UEs der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ herangezogen, zur Erhebung der schwerwiegenden Infektionen alle SUEs der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.
 d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1
 f. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.
 g. Keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In die Studie TN-10 wurden Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 Stadium 2 eingeschlossen. Wie bereits in Abschnitt I 3.2 beschrieben, gab es Abweichungen zu Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 Stadium 2 zum Studieneinschluss über die abnorme Glukosetoleranz. Zusätzlich gab es Abweichungen in der Dosierung von Teplizumab während der Studie TN-10 zum zugelassenen Marktprodukt. Wie sich die Abweichungen zum Studieneinschluss und der Dosierung auf die Ergebnisse der Studie auswirken, ist unklar. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher 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.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Teplizumab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Tabellen zu häufigen UEs, häufigen schweren UEs und häufigen SUEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Teplizumab		Placebo		Teplizumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TN-10					
Mortalität					
Gesamtmortalität	44	0 (0)	32	0 (0)	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine geeigneten Daten vorhanden				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	44	43 (97,7)	32	22 (68,8)	–
SUEs	keine geeigneten Daten vorhanden ^c				
schwere UEs ^d	44	26 (59,1)	32	3 (9,4)	6,30 [2,05; 19,38]; 0,001
Abbruch wegen UEs	44	1 (2,3)	32	2 (6,3)	0,36 [0,03; 3,99]; 0,408
Infektionen ^e (UEs)	keine geeigneten Daten vorhanden ^c				
schwerwiegende Infektionen ^e (SUEs)	keine geeigneten Daten vorhanden ^c				
<p>a. Laut pU stammen die Ergebnisse aus einem logistischen Regressionsmodell. b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 e. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo

Studie	Teplizumab		Placebo		Teplizumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TN-10					
Morbidity					
Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 zu Monat 8 ^b	44	49,5 [32,2; n. b.] 20 (45,5)	32	24,9 [9,5; 48,6] 23 (71,9)	0,41 [0,22; 0,78]; 0,007
<p>a. Cox-Proportional Hazards-Modell, stratifiziert nach Alter und Bestätigungsstatus des oGTT (Alter < 18 Jahre mit einem bestätigten abnormalen oGTT vs. Alter < 18 Jahre mit einem nicht bestätigten abnormalen oGTT vs. Alter ≥ 18 Jahre mit einem bestätigten abnormalen OGTT)</p> <p>b. Die Diagnose wurde anhand eines der folgenden Kriterien gestellt: ausgeprägte Hyperglykämie mit akuter metabolischer Dekompensation (diabetische Ketoazidose), klinische Symptome des Diabetes mellitus Typ 1 (Polyurie, Polydipsie und unerklärlicher Gewichtsverlust) und zufällige (d. h. unabhängig von der Zeit seit der letzten Mahlzeit) Plasmaglukosekonzentration von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), Nüchternplasmaglukosespiegel von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder 2-Stunden-Plasmaglukose von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l); Ergebnisse zu den einzelnen Kriterien liegen nicht vor, siehe Abschnitt I 4.1.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

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.

Morbidity

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 ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab im Vergleich mit Placebo. Es ergibt sich im Median eine Verzögerung des Auftretens des Diabetes mellitus Typ 1 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 keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [29].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Teplizumab vs. Beobachtendes Abwarten

Endpunktkategorie Endpunkt	Teplizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) oder Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität	0 vs. 0 RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1	49,5 vs. 24,9 HR: 0,41 [0,22; 0,78]; p = 0,007	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
SUEs	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	59,1 % vs. 9,4 % RR: 6,30 [2,05; 19,38]; RR: 0,16 [0,05; 0,49] ^e ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	2,3 % vs. 6,3 % RR: 0,36 [0,03; 3,99]; p = 0,408	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (UE)	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwerwiegende Infektionen (SUE)	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
Es ist unklar inwieweit durch die gezeigte Verzögerung im Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 der Langzeitverlauf der Erkrankung (insbesondere das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen) positiv beeinflusst wird. Zudem wurden Auswirkungen der Verzögerung auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik nicht erfasst. Für die Endpunkte SUEs, Infektionen und schwerwiegende Infektionen und weitere spezifische UEs liegen keine geeigneten Daten vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 (siehe Abschnitt I 3.2). 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 RR bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht vollständig herangezogen werden, es deuten sich jedoch dort Nachteile bei spezifischen UEs an (siehe Abschnitt I 4.1). 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 in der vorliegenden Situation 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 18: 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: Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie^c) ▪ 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der unabhängig von familiärer Vorbelastung auf Basis des Endpunkts Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets ableitet.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter; Version 4 [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; Version 5.0 [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. Provention Bio. Anti-CD3 MAB (Teplizumab) for prevention of diabetes in relatives at-risk for type 1 diabetes mellitus; Study TN-10; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
5. TrialNet Coordinating Center. Anti-CD3 mAb (teplizumab) for prevention of diabetes in relatives at-risk for Type 1 diabetes mellitus [online]. [Zugriff: 26.02.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002248-98.
6. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Teplizumab for Prevention of Type 1 Diabetes In Relatives "At-Risk" [online]. 2020 [Zugriff: 26.02.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01030861>.
7. 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): 603-613. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>.
8. 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>.
9. Sanofi. Teizeild 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. [Zugriff: 01.04.2026].
10. European Medicines Agency. Teizeild; Assessment report [online]. 2026 [Zugriff: 14.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/teizeild-epar-public-assessment-report_en.pdf.

11. Koeger M, Winkler C, Hummel S et al. Generalizability of Progression Risk in the TN-10 Trial to a European Population With or Without a First-Degree Relative With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2026; 49(3): 393-400. <https://doi.org/10.2337/dc25-1021>.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2018; 36(1): 14-37. <https://doi.org/10.2337/cd17-0119>.
13. World Health Organization ib, International Diabetes Federation ib. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
14. Phillip M, Achenbach P, Addala A et al. Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody-Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2024; 47(8): 1276-1298. <https://doi.org/10.2337/dci24-0042>.
15. 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. *Journal of health monitoring* 2023; 8(2): 59-81. <https://doi.org/10.25646/11385.2>.
16. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2013; 30(7): 803-817. <https://doi.org/10.1111/dme.12159>.
17. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther* 2017; 8(3): 475-487. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0265-4>.
18. Vantighem M-C, Raverdy V, Balavoine A-S et al. Continuous glucose monitoring after islet transplantation in type 1 diabetes: an excellent graft function (β -score greater than 7) is required to abrogate hyperglycemia, whereas a minimal function is necessary to suppress severe hypoglycemia (β -score greater than 3). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(11): E2078-2083. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2115>.
19. Steffes MW, Sibley S, Jackson M et al. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 832-836. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.832>.
20. 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): 250-264. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.1.250>.
21. 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): 739-748. <https://doi.org/10.2337/db13-0881>.

22. Kuhlreiter WM, Washer SLL, Hsu E et al. Low levels of C-peptide have clinical significance for established Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2015; 32(10): 1346-1353. <https://doi.org/10.1111/dme.12850>.
23. 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): 390-398. <https://doi.org/10.2337/dc20-0567>.
24. 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>.
25. Group DR. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1987; 65(1): 30-36. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-1-30>.
26. 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>.
27. Fukuda M, Tanaka A, Tahara Y et al. Correlation between minimal secretory capacity of pancreatic beta-cells and stability of diabetic control. *Diabetes* 1988; 37(1): 81-88. <https://doi.org/10.2337/diab.37.1.81>.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2011 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Teplizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch](teplizumab OR MGA-031 OR PRV-031 OR hOKT3γ1)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
teplizumab OR MGA031 OR MGA-031 OR "MGA 031" OR PRV031 OR PRV-031 OR "PRV 031" OR hOKT3γ1

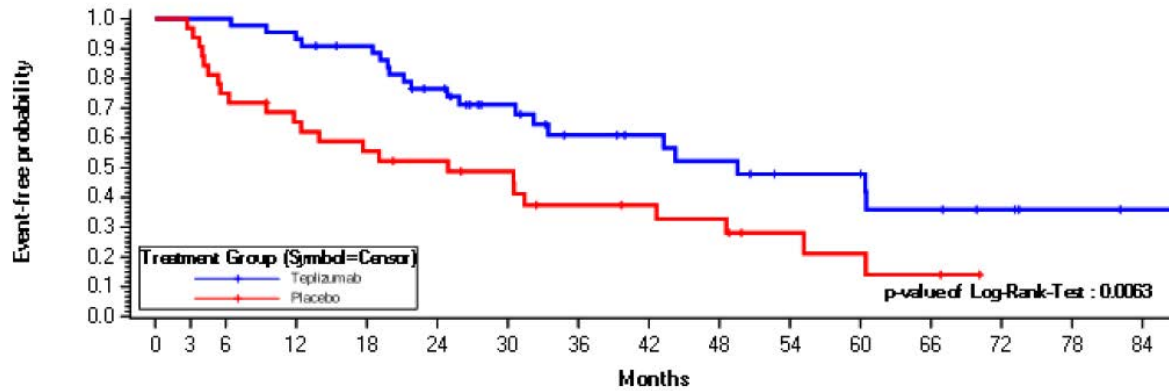
3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
teplizumab, MGA-031, PRV-031, hOKT3γ1 [contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1



Number at Risk

Teplizumab	44	44	44	41	38	30	22	16	14	12	9	9	6	4	2	1
Placebo	32	31	24	20	17	15	13	9	8	7	4	3	2	0	0	0

Number of Censored

Teplizumab	0	0	0	0	2	4	10	13	15	15	17	17	18	20	22	23
Placebo	0	0	0	1	1	2	3	4	5	5	7	7	7	9	9	9

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 aus der Studie TN-10

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
SOC^b		
PT^b		
TN-10		
Gesamtrate UEs	43 (97,7)	22 (68,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (75,0)	4 (12,5)
Leukopenie	9 (20,5)	0 (0)
Lymphopenie	32 (72,7)	2 (6,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (15,9)	3 (9,4)
Erkrankungen des Immunsystems	5 (11,4)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (52,3)	8 (25,0)
Nasopharyngitis	7 (15,9)	2 (6,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (15,9)	1 (3,1)
Untersuchungen	5 (11,4)	2 (6,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	5 (11,4)	1 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (20,5)	5 (15,6)
Kopfschmerzen	5 (11,4)	3 (9,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (15,9)	1 (3,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (45,5)	3 (9,4)
Ausschlag	6 (13,6)	0 (0)
Ausschlag mit Juckreiz	7 (15,9)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
SOC^b		
TN-10		
Gesamtrate SUEs	7 (15,9)	1 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (9,1)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
SOC^b		
PT^b		
TN-10		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	26 (59,1)	3 (9,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (47,7)	0 (0)
Lymphopenie	21 (47,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (9,1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (6,8)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	2 (6,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
TN-10		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (2,3)	2 (6,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	2 (6,3)
Hyperbilirubinämie	0 (0)	2 (6,3)
Untersuchungen	1 (2,3)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (2,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (2,3)	0 (0)
Ausschlag mit Juckreiz	1 (2,3)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung und Art der Anwendung

Teplizumab sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Unterstützung 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):*
 - o Lymphozytenzahl weniger als $1,0 \times 10^9$ Lymphozyten/l*
 - o Hämoglobin unter 100 g/l*
 - o Thrombozytenzahl kleiner als 100×10^9 Thrombozyten/l*
 - o Absoluter Neutrophilenzahl geringer als $1,5 \times 10^9$ Neutrophile/l*
 - o Erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werten um mehr als das 2-Fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) oder erhöhten Bilirubinwerten um mehr als das 1,5-Fache des ULN*
 - o Laborbestätigter oder klinischer Nachweis einer akuten Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder dem Zytomegalievirus (CMV)*
 - o 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 Hämoglobinspiegel 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 abzuschließen (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.

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).

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.

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 ist die Durchstechflasche vor der Anwendung visuell (die Lösung sollte klar und farblos sein) zu überprüfen. Nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind.*

• *Es sind aseptische Techniken zur Vorbereitung zu verwenden. Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung.*

•Die Infusion ist unverzüglich nach der Verdünnung zu beginnen. Falls die verdünnte Infusionslösung nicht unverzüglich verwendet wird, lagern Sie sie gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Für detaillierte Angaben zur Vorbereitung der Verdünnung sind die Vorgaben von Abschnitt 6.6 der Fachinformation zu beachten.

Risk-Management-Plan

Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung werden im Risk-Management-Plan folgende Elemente aufgeführt:

- Leitfaden für Angehörige in Gesundheitsberufen (Healthcare Professional Guide)
- Patientenleitfaden (Patient Guide)“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.13	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.17
II 4 Literatur	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagramm des Populationsmodells II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Autoantikörper
CTD	Common Technical Document
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
WHO	World Health Organization

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Teplizumab indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit T1DM im Stadium 2 zur Verzögerung des Fortschreitens des T1DM in das Stadium 3.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass ein großer, bisher noch unzureichend erfüllter Bedarf an krankheitsmodifizierenden und präventiven Behandlungsmöglichkeiten bei T1DM bestehe. Mit Teplizumab stehe die 1. immunmodulatorische Therapie für T1DM zur Verfügung, die gezielt in die Krankheitsentstehung eingreift und die klinische Manifestation des T1DM verzögern kann.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personen- bzw. Patientenzahl) ^a
1	Bevölkerung ab 8 Jahren in Deutschland (Stichtag: 31.12.2024)	–	77 463 029
2	Patientinnen und Patienten mit T1DM im Stadium 2	–	64 067
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	89,42 %	57 289

a. Angaben des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T1DM: Diabetes mellitus Typ 1

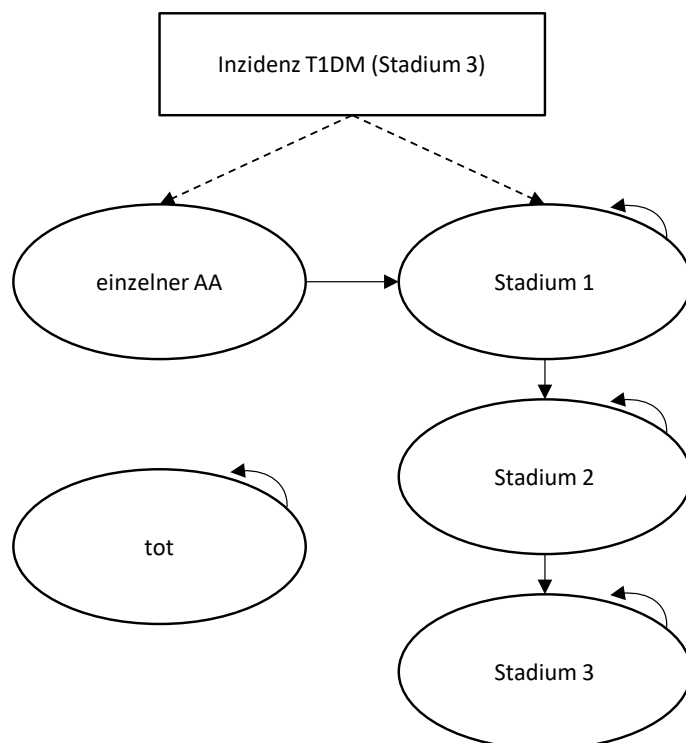
Schritt 1: Bevölkerung ab 8 Jahren in Deutschland am 31.12.2024

Der pU beschreibt, dass er als Ausgangsbasis seiner Berechnung die Bevölkerung ab 8 Jahren in Deutschland (77 463 029 Personen) zugrunde legt (Stichtag: 31.12.2024). Dafür zieht er die Daten der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes heran [2].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit T1DM im Stadium 2

Für die Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit T1DM im Stadium 2 greift der pU mit Verweis auf einen Posterbeitrag von Mahieu et al. (2025) zur Schätzung der Prävalenz der präklinischen T1DM Population in Deutschland auf ein Populationsmodell in Form eines patientenbezogenen-Trichtermodells [3] zurück.

Das Modell legt grundsätzlich ein Markov-Modell zugrunde und unterscheidet insgesamt zwischen 5 Zuständen: ein einzelner Autoantikörper (AA) liegt vor, Stadium 1 (≥ 2 AA liegen vor, Normoglykämie), Stadium 2 (≥ 2 AA liegen vor, Dysglykämie), Stadium 3 (≥ 1 AA liegt vor, Hyperglykämie) sowie dem Tod (siehe Abbildung 1). Die Zykluslänge des Modells beträgt laut pU 3 Monate für Personen im Alter von unter 10 Jahren und 1 Jahr für Personen ab einem Alter von 10 Jahren. Der Zeithorizont beträgt 20 Jahre [3]. Zudem gibt der pU an, dass für das Modell die inzidenten T1DM-Fälle im Stadium 3 (jedes Jahr nach Alter) als Ausgangsbasis dienen um im Rückblick die Anzahl der Personen in jedem präsymptomatischen Stadium (ein AA, Stadium 1 und Stadium 2) zu schätzen.



AA: Autoantikörper; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T1DM: Diabetes mellitus Typ 1

Abbildung 1: Diagramm des Populationsmodells

Input des Populationsmodells auf Basis der Beschreibung in Modul 3 A

Das Populationsmodell benötigt ergänzend umfangreichen Input: Der pU gibt an, dass er für die altersspezifische Inzidenz für Stadium 3 eine Publikation des Robert Koch-Instituts mit Angaben für die Jahre 2015 bis 2021 (RKI) verwendet [4]. Darüber hinaus geht der pU seinen Angaben in Modul 3A nach bei der Fortschreibung der Inzidenzrate von einer jährlichen Zunahme von 2,9 % auf Basis weiterer Angaben des RKI aus [5].

Zudem entnimmt er der internationalen prospektiven Kohortenstudie von Ghalwash et al. (2022) [6] Angaben für die mediane Zeit zwischen Stadium 3 und der Serokonversion (Aufreten spezifischer Antikörper). Die Studie von Ghalwash et al. bezieht sich auf Angaben zu Screenings in 5 Kohorten aus den Ländern Finnland, Deutschland, Schweden und den USA. 24 662 Kinder mit hohem Diabetesrisiko wurden vor dem Alter von 2 Jahren eingeschlossen und 6722 wurden bis zum Alter von 15 Jahren beobachtet. Bei 672 Kindern (rund 10 %) entwickelte sich ein T1DM. Der pU entnimmt Angaben zur medianen Zeit zwischen Stadium 3 und der Serokonversion für jedes Alter von 1 bis 15 Jahre (siehe ergänzendes Supplement von Ghalwash et al. [6]). Diese Daten für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten werden von ihm für Erwachsene linear extrapoliert.

Zudem beschreibt der pU, dass er die Anzahl der T1DM-Fälle auf Grundlage der Inzidenzraten der Populationsgröße und der Sterblichkeitsraten der Allgemeinbevölkerung berechnet hat und referenziert eine Weltgesundheitsstatistik der World Health Organization (WHO) [7].

Weiterhin gibt der pU an, dass er die Wahrscheinlichkeit, dass Personen, die 1 AA aufweisen, T1DM entwickeln einer Überblicks-Publikation von Insel et al. (2015) zur Stadieneinteilung bei präsymptomatischem T1DM entnimmt [8]. Für den Anteil an Menschen mit 1 AA, die T1DM entwickeln, gibt der pU 15 % an (laut Insel et al. entwickeln 85 % der Individuen mit 1 AA innerhalb von 10 Jahren keinen symptomatischen T1DM) [8].

Die Progressionsrate von 1 zu mehreren AA (entspricht Stadium 1) entnimmt der pU der Publikation von Chmiel et al. zur Entwicklung von einzelnen zu mehreren AA in den BABYDIAB/BABYDIET-Studien (2015) [9]. In diesen haben 227 Kinder ein AA entwickelt. Basierend auf der dort berichteten 2-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 69 % berechnet der pU eine jährliche Wahrscheinlichkeit, von einem AA zu Stadium 1 überzugehen, in Höhe von 44,3 % [9,10].

Zur Ermittlung der Progressionsraten von Stadium 1 zu Stadium 2 sowie von Stadium 2 zu Stadium 3 gibt der pU an, zum einen Angaben aus der Fr1da-Studie zum Screening pädiatrischer Patientinnen und Patienten auf AA von Weiss et al. [11,12] heranzuziehen. In der Fr1da-Studie wurden 154 462 Kinder im Alter von 1,75 bis 10 Jahren aus Deutschland (Bayern) im Zeitraum von 2015 bis 2021 gescreent. Zum anderen gibt der pU an, Angaben aus der Überblicks-Studie von Wherrett et al. [13] zur Festlegung von Strategien für die

Entwicklung krankheitsmodifizierender Therapien bei Kindern mit T1DM zu verwenden. Wherrett et al. berichten u. a. Daten für den Übergang von Stadium 1 oder 2 in Stadium 3 sowie von Stadium 2 zu Stadium 3, jeweils differenziert nach Altersgruppen (< 5, 5 bis 9, 10 bis 14, 15 bis 19, ≥ 20 Jahre) [13]. Der pU gibt an, die Daten zur altersspezifischen Progression aus der Publikation von Wherret et al. [13] zur Adjustierung der Progressionsraten aus Weiss et al. verwendet zu haben [11]. Die vom pU angegebene mediane Progressionszeit beträgt für den Übergang von Stadium 1 zu Stadium 3 insgesamt 8,4 Jahre und für den Übergang von Stadium 2 zu Stadium 3 insgesamt 3,1 Jahre [11]. Weiterführend gibt er an, dass dies eine mediane Zeit von 5,3 Jahren für den Übergang von Stadium 1 zu Stadium 2 implizieren würden [11]. Nachfolgend gibt er zudem auf dieser Basis die jährliche Wahrscheinlichkeit eines Übergangs von Stadium 1 zu Stadium 2 mit 12,3 % sowie von Stadium 2 zu Stadium 3 mit 20 % an.

Des Weiteren gibt der pU auf Basis einer Publikation von Steck und Rewers zur Genetik des T1DM an, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem T1DM, die eine Verwandte bzw. einen Verwandten mit T1DM haben, 10 % beträgt [14].

Als Ergebnis des Populationsmodells gibt der pU für das Jahr 2026 eine Anzahl von 64 047 Personen mit T1DM im Stadium 2 an, aufgeteilt in 11 361 Personen im Alter von 8 bis 17 Jahren und 52 706 Erwachsene.

Ergänzungen des Inputs des Populationsmodells auf Basis nachgelieferter Unterlagen

In Modul 3 A sowie den eingereichten Unterlagen lag zunächst nur eine kurze und fragmentarische Beschreibung des Populationsmodells durch den pU vor [15]. Die Berechnung des Modells durch den pU wurden als Tabellenkalkulation nachgeliefert [16]. Im Folgenden werden die ergänzenden Informationen dargestellt:

- Der Tabellenkalkulation ist konkret zu entnehmen, dass der pU aus den zuvor beschriebenen altersspezifischen Inzidenzraten des RKI für das Jahr 2021 den Durchschnitt pro Altersgruppe für Frauen und Männer verwendet [4,16].
- Abweichend zu der oben beschriebenen Angabe zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes zum Jahr 2024 (siehe Schritt 1), verweist der pU auf die Bevölkerungsvorausberechnung (BEV-Variante-02; Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [17].
- Darüber hinaus berechnet er über die Anzahl der Geburten im Zeitraum von 2025 bis 2070 eine jährliche Änderung der Geburtenrate der Population von $-0,14$ % und verwendet diese in seinen Berechnungen.

- Zudem verweist er auf die Sterbetafel des Statistischen Bundesamts für die jährliche Sterbewahrscheinlichkeit in der Gesamtbevölkerung (Durchschnitt von Frauen und Männern).
- Insgesamt bildet die Ausgangsbasis der Berechnungen das Jahr 2025.
- Zusätzlich kann der Nachreichung entnommen werden, dass der pU auf Basis einer Publikation von Anand et al. zu präsymptomatischem und klinischem T1DM in mehreren prospektiven internationalen Kohortenstudien [18] davon ausgeht, dass 75 % derjenigen mit einer Serokonversion einen einzelnen AA aufweisen.
- Des Weiteren trifft der pU ohne Quellenbezug die Annahme, dass 10 % der inzidenten T1DM-Fälle im Stadium 3 vorher keine AA haben. Darüber hinaus geht er davon aus, dass Personen mit einem AA nicht in ein Stadium ohne AA zurückgehen.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter der Annahme eines GKV-Anteils in Höhe von 89,42 % [2,19] berechnet der pU eine Anzahl von 57 289 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon 10 159 Personen im Alter von 8 bis 17 Jahren und 47 130 Erwachsene.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch nicht vollständig nachvollziehbar. Die Herleitung weist methodische Limitationen und Unsicherheiten auf. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht abschließend bewertbar.

Im Folgenden werden die maßgeblichen Gründe dafür erläutert.

Übergreifend ist darauf hinzuweisen, dass die Angaben des pU im Modul 3 A mit dem Posterbeitrag von Mahieu et al. [3] größtenteils übereinstimmen. Ausnahmen bilden hier die festgelegte Zykluslänge sowie der Zeithorizont. In Modul 3 A beschreibt der pU eine Zykluslänge von 3 Monaten für Personen unter 10 Jahren und 1 Jahr für Personen ab 10 Jahren. Ein Zeithorizont wird nicht beschrieben. Der Posterbeitrag [3] beschreibt ausschließlich eine Zykluslänge von 3 Monaten sowie einen Zeithorizont der Modellierungsjahre von 20 Jahren. Letztere Angaben lassen sich ebenfalls den nachgereichten Unterlagen des Modells [16] entnehmen.

Des Weiteren sind die Angaben des pU im Modul 3 A und das Populationsmodell aufgrund einer unzureichenden Beschreibung des Berechnungsvorgehens sowie fehlender Teilergebnisse teilweise nicht nachvollziehbar.

Limitationen – Input

Mehrere Angaben des pU, welche in das Populationsmodell mit eingeflossen sind, lassen sich nicht nachvollziehen bzw. reproduzieren und sind deshalb nicht abschließend bewertbar. Beispielsweise gibt der pU in Modul 3 A an, dass er die Sterblichkeitsraten der Allgemeinbevölkerung der WHO heranzieht [7]. Abweichend hierzu wird in der nachgereichten Tabellenkalkulation des Populationsmodells [16] auf die Sterbetafel des Statistischen Bundesamts verwiesen [20]. Die Angaben, die schlussendlich in das Populationsmodell eingeflossen sind, lassen sich allerdings keiner der Quellen entnehmen. Dies trifft ebenfalls auf die Populationsgröße im Jahr 2025 [17] als auch auf die Anzahl der Geburten vom Jahr 2025 bis 2070, welche zur Berechnung der jährlichen Änderung der Geburtenrate zugrunde gelegt werden, zu.

Ein weiteres Beispiel stellt die mediane Progressionszeit dar, welche laut pU 8,4 Jahre von Stadium 1 zu Stadium 3 und 3,1 Jahre von Stadium 2 zu Stadium 3 betragen soll. Der zugrundgelegten Quelle [11] lassen sich jedoch weder die 8,4 Jahre noch die 3,1 Jahre entnehmen. Zudem berechnet der pU unter Referenzierung der Publikation von Weiss et al. (2022) [11] eine jährliche Wahrscheinlichkeit, von Stadium 2 zu Stadium 3 überzugehen, in Höhe von 20 %. In der Publikation von Weiss et al. (2022) [11,12] wird jedoch ein jährliches Progressionsrisiko in Höhe von 28 % berichtet. Des Weiteren berichten Wherrett et al. [13] Daten für den Übergang von Stadium 1 und 2 zu Stadium 3, jedoch verwendet der pU diese Daten um die Progressionsrate von Stadium 1 zu Stadium 2 altersspezifisch zu adjustieren.

Darüber hinaus trifft er u. a. Annahmen ohne Quellenbeleg, beispielsweise, dass 10 % der inzidenten T1DM-Fälle im Stadium 3 vorher keine AA hatten. Zudem wird für die meisten Inputvariablen lediglich auf eine Quelle zurückgegriffen, sodass weitere Validierungen bzw. das Ausweisen von Unsicherheitsspannen für die Anteilswerte fehlen. Ferner wurden zu diesem Zweck auch keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Limitationen – Ergebnisse

Es ist darauf hinzuweisen, dass zwar viele Berechnungsschritte in der Tabellenkalkulation des Modells [16] mit Formeln bzw. Verlinkungen versehen und deswegen innerhalb der Datei größtenteils nachvollziehbar sind, Formeln bzw. Verlinkungen beim Tabellenblatt der Ergebnisberechnung jedoch nicht vorhanden sind.

Dort berechnet der pU u. a. die Populationsgröße je Altersjahr für die nächsten 20 Jahre (d. h. von 2025 bis zum Jahr 2044). Für die Gruppe der jeweiligen unter 1-Jährigen sind die Ergebnisse über die jährliche Änderung der Geburtenrate bzw. die Populationswachstumsrate berechenbar und können dementsprechend nachvollzogen werden. Ab der Gruppe der 1-Jährigen lassen sich die Ergebnisse mit diesem Vorgehen allerdings nicht mehr nachrechnen bzw. nachvollziehen.

Zudem gibt es trotz fehlender Verlinkung für die Ergebnisse der Prävalenzberechnung für Stadium 2 für die nächsten 20 Jahre innerhalb der Tabellenkalkulation Hinweise darauf, dass Berechnungen durch falsche Formeln / Bezüge / Verweise fehlerhaft sind. In diesem Kontext ist beispielsweise beim Vergleich der Ergebnisse der 10- und 11-Jährigen im Jahr 2044 bzw. der Ergebnisse der 19- und 20-Jährigen im Jahr 2025 anzunehmen, dass ein nicht nachvollziehbarer Wechsel in der Berechnungsmethodik vorliegt [16].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung 2 Patientengruppen (Patientinnen und Patienten mit familiärer Vorbelastung; Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung) ausgewiesen, für welche allerdings keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert wurden. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren aus (2026: 57 289; 2030: 64 338).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Teplizumab	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 8 Jahren mit T1DM im Stadium 2	57 289	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht abschließend bewertbar.

a. Angaben des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T1DM: Diabetes mellitus Typ 1

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Teplizumab die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.2 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Teplizumab entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach wird Teplizumab 1-mal täglich über eine einmalige Gesamttherapiedauer von 14 Tagen verabreicht.

II 2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Teplizumab entspricht der Fachinformation [1]. Der Verbrauch richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen eine Formel nach Mosteller [1,21] und die durchschnittlichen Körpermaße für Erwachsene gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [22] zugrunde. Für Erwachsene berechnet er so eine Körperoberfläche von $1,93 \text{ m}^2$ und macht für Kinder und Jugendliche ab 8 Jahren eine Angabe von $< 1,93 \text{ m}^2$ [23]. Schlussendlich setzt er allerdings unter Berücksichtigung des Verwurfs pro Gabe einen Verbrauch von jeweils 2 mg an. Dies ist nachvollziehbar. Für Erwachsene ergibt sich über die Berechnung der DuBois-Formel eine etwas geringere Körperoberfläche $1,91 \text{ m}^2$, bei Berücksichtigung von Verwurf entspricht dies aber der Angabe des Gesamtverbrauchs des pU.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Teplizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2026, der erstmaligen Listung, wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Teplizumab Kosten für Wirkstoffe zur Prämedikation an, welche gemäß Fachinformation jeweils vor der Infusion von Teplizumab an den ersten 5 Tagen der Behandlung verabreicht werden sollten [1]. Der pU setzt daher Kosten für ein nichtsteroidales Antirheumatikum (Ibuprofen), ein Antihistaminikum (Diphenhydramin) und ein Antiemetikum

(Dimenhydrinat) an, berücksichtigt allerdings trotz der begrenzten Behandlungsdauer keinen Verwurf. Darüber hinaus können u. a. pro Behandlungstag mit Teplizumab Infusionskosten anfallen.

Der pU setzt für Teplizumab keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe an. Gemäß der Fachinformation [1] wird Teplizumab als Lösung in einer Durchstechflasche als Einzeldosis bereitgestellt und ist unter aseptischen Techniken zuzubereiten. Daher können Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Teplizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 160 272,48 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern können Kosten anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Teplizumab	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 8 Jahren mit T1DM im Stadium 2	160 269,06	3,42	0	160 272,48	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern können Kosten anfallen, die der pU nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 8 Jahren mit T1DM im Stadium 2	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T1DM: Diabetes mellitus Typ 1						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass voraussichtlich nur ein geringer Teil der Patientinnen und Patienten mit T1DM im Stadium 2 mit Teplizumab behandelt werden, macht jedoch keine genauen Angaben. Weiterhin geht er davon aus, dass eine Behandlung mit Teplizumab grundsätzlich im ambulanten Bereich stattfindet und erwähnt zudem als Gegenanzeigen der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und sonstige weitere Bestandteile [1].

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt einen Anteil von 2,63 % für Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen auf Basis einer einzelnen Studie (TN-10) an.

Im Abgleich mit dem Common Technical Document (CTD) wurden weitere Studien mit jeweiligem Studienregistereintrag identifiziert, welche der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. So sind beispielsweise die Studien PROTECT (NCT03875729), Protégé (NCT00385697) und Encore (NCT00920582) ebenfalls zu berücksichtigen.

In den Unterlagen des pU fehlen zu diesen Studien Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen. Durch die Angaben im Abgleich mit den entsprechenden Einträgen im Studienregister ist allerdings davon auszugehen, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin unter 5 % beträgt.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Sanofi. Teizeild 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2026 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025650/teizeild-r>.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0005/search/s/MTIOMTE=>.
3. 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. URL: https://www.ispor.org/docs/default-source/cti-meeting-21305-documents/8cb4b23f-9092-4a91-b19c-becabdc324df.pdf?sfvrsn=e4a1fab_0.
4. 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. *Journal of health monitoring* 2023; 8(Suppl 5): 2-25. <https://doi.org/10.25646/11730>.
5. Robert Koch-Institut. Diabetes Surveillance: Incidence of type 1 diabetes [online]. 2024. URL: https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/EN/diabetes-in-germany/child/1-01_Incidence_of_type_1_diabetes.html.
6. Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2022; 10(8): 589-596. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00141-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00141-3).
7. World Health Organization. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs [online]. 2020. URL: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/e833fd38-1f77-4272-909e-db45a5e83852/content>.
8. 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): 1964-1974. <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>.
9. 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): 411-413. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3443-1>.
10. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press T4 - Chapter 3: Further developments in decision analytic models for economic evaluation; 2006.

11. 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): 2121-2131. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05780-9>.
12. 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>.
13. 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): 1975-1985. <https://doi.org/10.2337/dc15-1429>.
14. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem* 2011; 57(2): 176-185. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.148221>.
15. Sanofi-Aventis Deutschland. Herleitung der GKV-Zielpopulation.
16. RTI Health Solutions, Sanofi. Funnel Calculator for Type-1 Diabetes; Populated with data for Germany [unveröffentlicht]. 2025.
17. Destatis. Projected population figures: Germany reference date, variants of the population projection, age years; BEV-VARIANTE-02 Mod. birth rate, life expectancy, mig.bal.(G2L2W2) [online]. 2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002/>.
18. Anand V, Li Y, Liu B et al. Islet Autoimmunity and HLA Markers of Presymptomatic and Clinical Type 1 Diabetes: Joint Analyses of Prospective Cohort Studies in Finland, Germany, Sweden, and the U.S. *Diabetes Care* 2021; 44(10): 2269-2276. <https://doi.org/10.2337/dc20-1836>.
19. 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. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf.
20. destatis. Sterbetafel (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter [online]. 2024 [Zugriff: 27.11.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12621/table/12621-0001>.
21. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317(17): 1098. <https://doi.org/10.1056/NEJM198710223171717>.
22. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

23. Sanofi-Aventis Deutschland. Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels.