

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, ≥ 8 Jahre)

Vom 6. August 2026

Inhalt

A.	Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	10
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	11
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	11
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	13
5.1	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	13
5.2	Stellungnahme: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)	69
5.3	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH	110
5.4	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	125

5.5	Stellungnahme: Dr. Antje Allendorf, Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kieslich Universitätsmedizin Frankfurt	143
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	148
D.	Anlagen	152
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	152
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	173

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1310/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 31.08.2026 B5

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Februar 2026 ein Dossier zum Wirkstoff Teplizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 10. Juli 2026 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, ≥ 8 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, ≥ 8 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Teplizumab
- **Handelsname:** Teizeild
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 1 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2026-02-15-D-1295

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1

(PDF 466,65 kB)

Modul 2

(PDF 780,12 kB)

Modul 3

(PDF 2,13 MB)

Modul 4

(PDF 2,25 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 876,36 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1310/>

15.05.2026 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,22 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Teplizumab (Teizeild)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Kinder ab einem Alter von 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2, bei denen (noch) kein klinisch manifester Diabetes mellitus Typ 1 vorliegt, zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3

zweckmäßige Vergleichstherapie für Teplizumab: Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Dezember 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 856,19 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,09 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2026
 - Mündliche Anhörung: 22.06.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Teplizumab - 2026-02-15-D-1295*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.06.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. Juni 2026 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Teplizumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	05.06.2026
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)	03.06.2026
Lilly Deutschland GmbH	04.06.2026
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	05.06.2026
Dr. Antje Allendorf Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kieslich Universitätsmedizin Frankfurt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, SP Neurologie, Neurometabolik und Prävention mit Diabeto-logie und Endokrinologie	05.06.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Herr. Azabdaftari	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Karuza	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Wolff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Zietze	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)						
Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Biester (DDG)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Herr PD Dr. Kummer (DGPAED)	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Herr Dr. Ziegler (DGPAED)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Baudisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Frau Dr. Bocuk	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Frau Dr. Hammersen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Klinge	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Antje Allendorf Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kieslich, Universitätsmedizin Frankfurt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, SP Neurologie, Neurometabolik und Prävention mit Diabeto-logie und Endokrinologie						
Frau Dr. Allendorf-Hofstetter	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja
Hr. Prof. Dr. Kieslich	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	04.06.2026
Stellungnahme zu	Teplizumab (Teizeild®) ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit Typ-1-Diabetes (T1D) im Stadium 2, zur Verzögerung des Fortschreitens des T1D in das Stadium 3. Vorgangsnummer: 2026-02-15-D-1295 IQWiG-Bericht – Nr. 2236, Projekt: A26-11, Version: 1.0 vom 12.05.2026
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.	Der Hinweis wird zur Kenntnis genommen.
Einleitung Die vorliegende Stellungnahme zu Teplizumab (Teizeild®) bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Verzögerung des Fortschreitens des Typ-1-Diabetes (T1D) in das Stadium 3 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2 (Vorgangsnummer 2026-02-15-D-1295). Der T1D ist eine Autoimmunerkrankung, bei der die über Monate bis Jahre fortschreitende Zerstörung der insulinproduzierenden β-Zellen zu einem absoluten Insulinmangel führt. Dadurch ist die Regulation des Glukosehaushalts gestört, was unbehandelt schwere metabolische Komplikationen, wie z. B. eine diabetische Ketoazidose, verursacht und zum Tod führt [8, 9]. Der Verlauf des T1D wird in 3 Stadien eingeteilt: Stadium 1 ist durch mehrere diabetesassoziierte Autoantikörper bei noch normalem Glukosestoffwechsel (Normoglykämie) gekennzeichnet, Stadium 2 durch eine asymptomatische Dysglykämie infolge fortschreitender β-Zell-Zerstörung und Stadium 3 durch den klinisch manifesten Diabetes mit typischen Symptomen wie Hyperglykämie sowie der Notwendigkeit einer Insulintherapie und regelmäßiger Glykämiekontrolle [8, 9].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nahezu alle Personen in Stadium 2 entwickeln im weiteren Verlauf einen klinisch manifesten T1D, wobei etwa 47,6 – 60,4 % innerhalb von 5 Jahren in Stadium 3 übergehen [22, 30, 49, 54, 56]. Damit besteht im Stadium 2 ein relevantes therapeutisches Zeitfenster, in dem eine Verzögerung der Krankheitsprogression durch Schutz der verbliebenen β-Zellen möglich ist. Die derzeit etablierten Therapien können erst nach der klinischen Manifestation des T1D im Stadium 3 eingesetzt werden, um die Regulation des Glukosespiegels durch Gabe von exogenem Insulin zu unterstützen bzw. zu ersetzen. Diese Therapien wirken nur gegen die Symptome und können die Zerstörung der β-Zellen weder beeinflussen noch das Fortschreiten der Erkrankung verhindern. Der monoklonale Antikörper Teplizumab greift als immunmodulatorische Therapie gezielt in die pathologische Autoimmunreaktion ein, indem er über die Bindung an CD3ϵ-Epitope des T-Zell-Rezeptor Komplexes die Aktivität autoreaktiver T-Zellen reguliert und die Immuntoleranz gegenüber β-Zellen unterstützt [20, 21, 36, 46, 51]. Als erste immunmodulatorische Therapie des autoimmunen T1D kann Teplizumab den β-Zellverlust und somit die Progression der Erkrankung verzögern. Klinische Studien zeigen, dass durch eine Behandlung mit Teplizumab im Stadium 2 der Übergang zum klinisch manifesten T1D im Median um mehr als 2 Jahre (25 Monate) verzögert werden kann [19, 20, 46]. Basierend auf den Ergebnissen der Phase-II-Zulassungsstudie TN-10 hat Sanofi im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Teplizumab gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 29. Februar 2024 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „beobachtendes Abwarten“ abgeleitet [14].	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der am 15. Mai 2026 veröffentlichten Nutzenbewertung A26-11 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass für Teplizumab ein Zusatznutzen nicht belegt sei [23]. Inhalte der Stellungnahme Die vorliegende Stellungnahme befasst sich im allgemeinen Teil mit der vorliegenden Evidenz und der Ableitung des Zusatznutzens. Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme befinden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Nutzenbewertung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.21 Z.21- S.I.22 Z.29	Aufteilung der Population nach Vorliegen einer familiären Vorbelastung (Daten der TN-10 nicht auf Patienten ohne familiäre Vorbelastung übertragbar) <u>Anmerkung des IQWiG:</u> Aus Sicht des IQWiG sei die vorliegende Evidenz nicht geeignet, um Aussagen für Patienten ohne familiäre Vorbelastung zu treffen, da die Studie TN-10 ausschließlich Patienten mit familiärer Vorbelastung einschließe. Die vorgelegten ergänzenden Analysen, insbesondere unter Heranziehung der Fr1da-Studie, seien nicht geeignet, diese Evidenzlücke zu schließen. Darüber hinaus bestünden relevante Unterschiede zwischen den verglichenen Populationen. So sei die Fr1da-Gruppe nicht mit Teplizumab behandelt worden, weshalb ein Vergleich mit dem Interventionsarm der TN-10 nicht möglich sei. Insgesamt bliebe die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Gesamtpopulation des Anwendungsgebiets unklar. <u>Position von Sanofi:</u>	Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet werden für die vorliegende Bewertung: <u>Erwachsene und Kinder ab einem Alter von 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2, bei denen (noch) kein klinisch manifester Diabetes mellitus Typ 1 vorliegt, zur Verzögerung des Fortschreitens des Diabetes mellitus Typ 1 in das Stadium 3</u> als Gesamtpopulation betrachtet.

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Neben den in Modul 4 dargestellten Daten der Fr1da-Studie zeigen auch kürzlich publizierte Ergebnisse aus derselben Studie sowie die weitere verfügbare Evidenzlage konsistent, dass die Progression von Stadium 2 zu Stadium 3 des T1D unabhängig von einer familiären Vorbelastung verläuft. Kürzlich publizierte populationsbasierte Daten der Fr1da-Studie zeigen, dass sich die Progression zum klinisch manifesten T1D zwischen Patienten mit und ohne familiäre Vorbelastung nicht signifikant unterscheidet. In die Berechnung gingen 109 Kinder mit familiärer Vorbelastung und 510 Kinder ohne familiäre Vorbelastung ein. In der Fr1da-Studie betrug das 5-Jahres-Risiko 41,4 % (95 %-KI: [27,9; 52,4]) bei Kindern mit familiärer Vorbelastung gegenüber 35,3 % (95 %-KI: [29,9; 40,2]) ohne familiäre Vorbelastung ($p = 0,54$) [54]. Dies zeigt, dass kein Unterschied in den Progressionsraten, unabhängig vom familiären Risikostatus, nachgewiesen wurde, und es steht im Einklang mit der Annahme, dass die zugrunde liegenden Mechanismen der Krankheitsprogression nach Einsetzen der Autoimmunität weitgehend unabhängig vom genetischen Risiko verlaufen. Die <i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i> (ISPAD)-Leitlinie von 2024 hebt hervor, dass nach Auftreten	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	multipler (≥ 2) Inselautoantikörper die Progression zum klinisch manifesten T1D primär durch immunologische und klinische Faktoren – insbesondere Alter und Autoantikörperprofil – geprägt ist. Genetische bzw. familiäre Risikofaktoren haben in diesem Stadium hingegen nur begrenzte zusätzliche prognostische Aussagekraft, da die Manifestation (Stadium 3) mit hoher Wahrscheinlichkeit erfolgt. Entsprechend gibt die Leitlinie an, dass die Progressionsraten von Stadium 2 zu Stadium 3 bei Patienten mit multiplen Inselautoantikörpern ähnlich zwischen Patienten mit und ohne familiäre Vorbelastung sind, was gegen einen relevanten Einfluss der familiären Vorbelastung spricht [17]. Diese Aussage wird durch internationale Kohortenstudien untermauert, wie der <i>The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY)</i>-Studie, eine prospektive multinationale Geburtskohorte mit 8.676 Kindern, die von Geburt an in sechs Studienzentren in den USA und Europa, darunter auch in Deutschland, longitudinal zur Identifikation von Umweltfaktoren für T1D sowie zur Entwicklung von Inselautoantikörpern und T1D nachverfolgt wurden. Dabei zeigt sich, dass sich das Progressionsrisiko von Stadium 2 zu Stadium 3 zwischen Patienten	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit familiärer Vorbelastung und solchen ohne nicht statistisch signifikant unterscheidet ($p = 0,39$). In derselben Analyse ist auch der Hochrisiko Genotyp HLA-DR-DQ nach Etablierung multipler Autoantikörper nicht mit dem Progressionsrisiko assoziiert ($p = 0,74$), während u. a. die Art des ersten Autoantikörpers, sowie weibliches Geschlecht signifikante Prädiktoren für eine raschere Progression darstellten [29]. Dies bestätigt, dass nach Vorliegen multipler Autoantikörper die Krankheitsprogression unabhängig vom Vorliegen einer familiären Vorbelastung verläuft. Auch eine gepoolte Analyse mehrerer prospektiver internationaler Geburtskohorten (BABYDIAB/BABYDIET, Deutschland: Kinder mit familiärer Vorbelastung; DIPP, Finnland: genetisch selektierte Allgemeinbevölkerung und DAISY, USA: gemischte Population) zeigte, dass Kinder mit ≥ 2 Autoantikörpern mit hoher Wahrscheinlichkeit einen manifesten T1D entwickeln. Das Auftreten multipler Autoantikörper wird dabei als präklinisches Stadium beschrieben, wobei nur ein geringer Anteil der Kinder auch über mehr als 10 Jahre keine Erkrankung entwickelt – unabhängig von familiärer Vorbelastung oder Hochrisiko-HLA-Genotyp [56]. Der fehlende Einfluss der familiären Vorbelastung ergibt sich bereits aus pathophysiologischen Erwägungen. Der zugrunde	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	liegende Krankheitsmechanismus des T1D ist unabhängig von der Population; so ist die T-zellvermittelte Autoimmunreaktion gegen β-Zellen beispielsweise unabhängig vom ethnischen Hintergrund und verläuft trotz variationsbedingter Unterschiede im HLA-Risikoprofil vergleichbar. Auch weisen Patienten aus unterschiedlichen Populationen trotz variierender genetischer Prädisposition vergleichbare Autoantikörperprofile auf, was auf eine gemeinsame immunpathogenetische Grundlage hinweist [13, 24]. Diese pathophysiologischen Zusammenhänge werden durch populationsbasierte Beobachtungen der Fr1da-Studie gestützt. Wie bereits gezeigt, verlaufen die Progressionsraten nach Etablierung der Autoimmunität unabhängig vom Vorliegen einer familiären Vorbelastung vergleichbar [54]. Dies spricht dafür, dass die Mechanismen der Krankheitsprogression nach Einsetzen der Autoimmunität weitgehend unabhängig vom initialen genetischen Risikohintergrund wirken. Internationale registerbasierte Analysen zeigen zudem, dass sich klinische Verlaufsparemeter des T1D über unterschiedliche Populationen hinweg konsistent darstellen. So wurde in großen Registerkohorten aus den USA im Vergleich zu Kohorten aus Deutschland und Österreich ein vergleichbarer altersabhängiger Verlauf des Verlustes der glykämischen Kontrolle beobachtet,	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wenngleich sich die absoluten HbA1c-Werte zwischen den Populationen unterscheiden. Diese Beobachtungen sind vereinbar mit der Annahme stabiler, populationsübergreifend vergleichbarer Krankheitsmechanismen und stützen damit ergänzend die Evidenz, dass die Progression nach Etablierung der Autoimmunität unabhängig vom familiären Risikostatus verläuft [18]. Basierend auf diesen Erwägungen wurde die verfügbare Evidenz von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), als ausreichend bewertet, um eine Zulassung für die gesamte Zielpopulation zu erteilen, ohne dass eine Einschränkung auf das Vorliegen einer familiären Vorbelastung erfolgte [12]. Dies verdeutlicht, dass die vorliegenden Studiendaten der Studie TN-10 von beiden Zulassungsbehörden als ausreichend und auf die zugelassene Zielpopulation übertragbar bewertet wurden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Insgesamt ergeben sich keine Hinweise auf einen relevanten Einfluss der familiären Vorbelastung auf die Krankheitsprogression. Vielmehr spricht die Evidenz, bestehend aus u. a. Leitlinien, prospektiven internationalen Geburtskohorten und registerbasierten Analysen, für eine weitgehende Unabhängigkeit	Es wird auf die o. g. Ausführungen auf Seite 19 verwiesen.

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von familiären Risikofaktoren. Die Daten der Studie TN-10 sind daher auf Patienten ohne familiäre Vorbelastung übertragbar.	
S.I.41 Z.1–Z.5 S.I.45 Z.16– Z.20	Patientenrelevanz der Verzögerung der klinischen Manifestation des T1D <u>Anmerkung des IQWiG:</u> Aus Sicht des IQWiG ist die Manifestation des T1D patientenrelevant. Da durch Teplizumab die Manifestation nicht verhindert würde, sondern verzögert, bestünde die Frage, was eine bedeutsame Verzögerung des T1D bedeute. Im Besonderen bliebe unklar, inwieweit sich die beobachtete Verzögerung auf den langfristigen Krankheitsverlauf, insbesondere auf mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen auswirke. Auch fehlten Daten zur Symptomatik oder einer (zeitweise) verbesserten Lebensqualität. <u>Position von Sanofi:</u>	In der Studie TN-10 wurde die Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 (Stadium 3) als primärer Endpunkt der Kategorie Morbidität erhoben. <u>Morbidität</u> <i>Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1</i> Dieser Endpunkt wurde als primärer Endpunkt erhoben und als die Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 operationalisiert. Der manifeste Diabetes mellitus Typ 1 wurde über das Erreichen eines der folgenden Kriterien definiert: – ausgeprägte Hyperglykämie mit akuter metabolischer Dekompensation¹,

¹ Als akute metabolische Dekompensation wurde eine diabetische Ketoazidose definiert.

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sanofi stimmt mit der Bewertung des IQWiG nicht überein. Die in der Studie TN-10 beobachtete Verzögerung des Übergangs in den klinisch manifesten T1D um im Median etwa 2 Jahre hat per se eine erhebliche Patientenrelevanz. Diese ergibt sich bereits aus der Natur der Erkrankung und der Bedeutung des Übergangs in das Stadium 3 als klarer Wendepunkt im Krankheitsverlauf. Der Eintritt in das klinisch manifeste Stadium geht mit dem Beginn einer lebenslangen Insulintherapie, einer dauerhaften Glukosemessung sowie einer erheblichen physischen und psychosozialen Belastung der Patienten einher [1, 6, 10, 26]. Ergänzend zeigen aktuelle Daten aus einer großen populationsbasierten Kohortenstudie auf Basis der <i>Diabetes Prospective Follow-up</i> (DPV)-Registerdaten, dass selbst beim Einsatz fortschrittlicher automatisierter Insulintherapien (<i>Hybrid-Closed-Loop-Systeme</i>) trotz verbesserter glykämischer Kontrolle weiterhin relevante akute Komplikationen wie schwere Hypoglykämien und diabetische Ketoazidosen bestehen bleiben [28]. Darüber hinaus belegen weitere populationsbasierte Analysen	– klinische Diabetes-Symptome² und zufällige PG³ $\geq$ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), – NPG⁴ $\geq$ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), – 2h-PG⁵ $\geq$ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Bei Personen, bei denen die Diagnose über Diabetes-Symptome und zufällige PG $\geq$ 200 mg/dl oder andere als die oben genannten Kriterien gestellt wurde, erfolgte eine Adjudizierung durch das TrialNet-Diabetes-Adjudizierungskomitee. Eine Diagnosestellung über nicht weiter spezifizierte andere Kriterien war ebenfalls möglich. Die definierten Kriterien mittels eines Glukosetests entsprechen den S3-Leitlinien. Alternativ kann die Diagnose gemäß Leitlinien über den HbA1c-Wert $\geq$ 6,5 % erfolgen. Zwar wurde in einer zweiten überarbeiteten Version des Prüfbogens (Case Report Form) der HbA1c-Wert als Diagnosekriterium erfasst, es ist jedoch nicht ersichtlich, ob bzw. ab wann der überarbeitete Fragebogen eingesetzt wurde und bei wie vielen Personen dadurch ein manifester Diabetes mellitus Typ 1 über andere als die

² Polyurie, Polydipsie und unerklärlicher Gewichtsverlust

³ Zufällige Plasmaglukosewert (PG)-Bestimmung = unabhängig von der Zeit seit der letzten Mahlzeit

⁴ Für den NPG durfte im Zeitraum von mindestens acht Stunden keine Kalorienzufuhr stattgefunden haben.

⁵ 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf Grundlage der DPV-Daten, dass diabetische Ketoazidosen bei Patienten mit klinisch manifestem T1D unter Behandlung weiterhin auftreten: Im Jahr 2020 kam es bei 3,4 % der behandelten Kinder und Jugendlichen zu mindestens einer Ketoazidose, die eine Hospitalisierung erforderte [4]. Dies verdeutlicht, dass der Übergang in das klinisch manifeste Stadium 3 mit einer substantiellen Krankheitslast verbunden ist. Eine Verzögerung dieses Übergangs bedeutet daher einen unmittelbaren und patientenrelevanten Gewinn an Zeit ohne physische und psychische Belastungen durch den T1D für die Patienten. Die Patientenrelevanz der Verzögerung der klinischen Manifestation wird auch im <i>CHMP Assessment Report</i> der EMA zu Teplizumab unter Einbezug der <i>Scientific Advisory Group</i> (SAG) gestützt [12]. Die SAG bestätigt ausdrücklich die klinische Relevanz der Verzögerung des Übergangs ins Stadium 3 bei Patienten im Stadium 2. <i>Längere Aufrechterhaltung der β-Zellfunktion</i> Die durch Teplizumab erzielte längere Aufrechterhaltung der β-Zellfunktion zögert den Beginn der Insulinpflichtigkeit hinaus, ermöglicht eine längere Zeit in nicht-hyperglykämischer Stoffwechsellage ohne exogene Insulintherapie mit begleitend engmaschigem Glukosemonitoring. Zudem ist eine höhere	o.g. präspezifizierten Kriterien gestellt wurde. Ungeachtet dieser Unsicherheiten wird davon ausgegangen, dass die erhobenen Ereignisse bei diesem Endpunkt tatsächlich einer Diagnose des manifesten Diabetes mellitus Typ 1 entsprechen. Insgesamt liegen keine Auswertungen für die einzelnen definierten Kriterien des primären Endpunkts vor, so dass unklar ist, bei wie vielen Personen akute metabolische Dekompensationen bzw. diabetische Ketoazidosen gemäß dem ersten Kriterium der Diabetes-Manifestation zu verzeichnen waren. Zudem wurden aufgrund der Tatsache, dass die Studie für die jeweiligen Personen grundsätzlich endete, die einen manifesten Diabetes mellitus Typ 1 aufwiesen, diabetische Ketoazidosen nicht bis zum tatsächlichen Ende der Studie erhoben. Des Weiteren ist unklar, in welchem zeitlichen Zusammenhang die Diabetes-Symptome mit einem zufällig gemessenen erhöhten Plasmaglukosewert standen. Aus diesem Grund ist eine Betrachtung der klinischen Symptome des manifesten Diabetes mellitus Typ 1 als eigenständiger Endpunkt nicht möglich. Trotz der genannten Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem primären Endpunkt stellt die erstmalige Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 – und damit das Fortschreiten der Erkrankung in das Stadium 3, die mit den typischen klinischen Symptomen des Diabetes und der Notwendigkeit einer dauerhaften Insulintherapie

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	residuale β-Zellfunktion konsistent mit einer besseren Prognose verbunden. Vor dem Hintergrund der Bewertung durch das IQWiG ist hervorzuheben, dass auch zeitlich begrenzte Unterschiede im Krankheitsverlauf langfristig klinisch relevante Konsequenzen haben können. Dies wird durch die DCCT/EDIC-Evidenz belegt: Die in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie erzielten Unterschiede in der glykämischen Kontrolle bestanden im Wesentlichen nur während der initialen Interventionsphase von durchschnittlich etwa 6,5 Jahren. In der anschließenden Beobachtungsphase glichen sich die HbA1c-Werte zwischen den Behandlungsgruppen rasch an, da beide Gruppen nach Beendigung der DCCT eine intensive Insulintherapie erhielten. Dennoch persistierten die Vorteile der Gruppe mit intensiver Insulintherapie von Beginn an hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Endpunkte über viele Jahre und nahmen teilweise sogar weiter zu. Damit belegt die DCCT/EDIC-Evidenz, dass bereits zeitlich begrenzte Unterschiede im Krankheitsverlauf nachhaltige klinische Auswirkungen über Jahrzehnte haben können [33]. So zeigte sich in der DCCT/EDIC-Analyse von Gubitosi-Klug et al. [16], dass Patienten mit höheren C-Peptid-Spiegeln deutlich seltener schwere	einhergeht – grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Für den primären Endpunkt in der Operationalisierung „Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab gegenüber Placebo. Im Median zeigte sich eine Verzögerung des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 von zwei Jahren durch Teplizumab im Vergleich zu Placebo. Allerdings zeigen die Daten der Ereigniszeitanalysen, dass eine deutliche Häufung an Ereignissen hinsichtlich der erstmaligen Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 bereits im Zeitraum von 3 bis 9 Monaten nach Studienbeginn nur bei Personen im Placeboarm auftrat – nicht jedoch bei den Personen, die Teplizumab erhielten. Auch im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde die hohe Anzahl an <u>frühen</u> Ereignissen der Diabetes-Manifestation im Placeboarm, die im Widerspruch zum erwarteten natürlichen Verlauf der Erkrankung stehen, als Kritikpunkt adressiert.⁶

⁶ Tezeild: EPAR - Scientific conclusion - Divergent positions of CHMP
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/tezeild-epar-scientific-conclusion-divergent-positions-chmp_en.pdf

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypoglykämien aufwiesen. Die Prävalenz schwerer Hypoglykämien betrug 27 % (Patienten mit $> 0,2$ nmol/l) und 48 % ($> 0,03 - \leq 0,2$ nmol/l) im Vergleich zu 74 % ($0,003 - \leq 0,03$ nmol/l) bzw. 70 % ($< 0,003$ nmol/l; $p = 0,0001$). Entsprechend war auch die Inzidenz schwerer Hypoglykämien signifikant reduziert: Für $> 0,03$ nmol/l vs. $< 0,003$ nmol/l ergab sich eine OR = 0,35 ($p < 0,0001$). In einer Analyse der Daten der Studie DCCT von Lachin et al. [32] war eine höhere residuale β-Zellfunktion zu Baseline zudem mit einer besseren Stoffwechselkontrolle und geringerer Therapieintensität assoziiert: Pro 50 % höherem stimulierten C-Peptid zeigte sich eine HbA1c-Abnahme um $-0,07$ % ($-0,8$ mmol/mol) ($p = 0,0003$) sowie ein geringerer Insulinbedarf um $-0,0276$ Einheiten/kg/Tag ($p < 0,0001$). Gleichzeitig war das Risiko schwerer Hypoglykämien reduziert ($-8,2$ % pro 50 % höherem stimulierten C-Peptid; $p < 0,0001$). Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion für Retinopathie (-25 % pro 50 % höherem stimulierten C-Peptid; $p = 0,0010$). Diese Ergebnisse werden durch weitere Analysen von Steffes et al. [48] gestützt: Höhere C-Peptid-Spiegel zu Baseline waren mit niedrigeren Ereignisraten für Retinopathie verbunden ($1,4 - 1,8$ pro 100 Personenjahre (PJ) bei $\geq 0,2$ nmol/l vs. $6,5$ pro 100 PJ bei $< 0,03$ nmol/l; $p < 0,05$) sowie mit niedrigeren Ereignisraten für	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Albuminurie (0,9 – 2,3 pro 100 PJ bei $\geq 0,04$ nmol/l vs. 4,0 pro 100 PJ bei $< 0,03$ nmol/l; $p < 0,05$). Zudem war die Prävalenz schwerer Hypoglykämien geringer (35 % bei dauerhaftem C-Peptid $\geq 0,2$ nmol/l [zu Baseline und mindestens 1 Jahr später] vs. 59 – 60 % bei C-Peptid $\geq 0,04$ nmol/l zu Baseline vs. 66 % bei C-Peptid $\leq 0,03$ nmol/l zu Baseline; $p = 0,001$). Auch <i>Real-World</i>-Daten bestätigen diese Zusammenhänge: In einer großen schottischen Kohorte [25] war ein höherer C-Peptid-Spiegel mit einem signifikant reduzierten Risiko für diabetische Ketoazidosen (HR = 0,44 bei C-Peptid $\geq 0,2$ nmol/l vs. $< 0,005$ nmol/l; $p = 0,0001$) verbunden. Ebenso zeigte sich eine geringere Retinopathie-Inzidenz (OR = 0,51 bei C-Peptid $\geq 0,2$ nmol/l vs. $< 0,005$ nmol/l; $p = 0,0003$) sowie ein reduziertes Risiko für Hypoglykämie-Hospitalisierungen (HR = 0,52 bei C-Peptid $0,03 - < 0,2$ nmol/l vs. $< 0,005$ nmol/l; $p = 0,03$). Insgesamt zeigt sich somit konsistent, dass eine höhere residuale β-Zellfunktion mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle, einem geringeren Insulinbedarf, einer reduzierten Rate schwerer Hypoglykämien sowie einem niedrigeren Risiko für diabetesassoziierten Komplikationen wie Retinopathie, Albuminurie und diabetische Ketoazidose verbunden ist [16, 25, 32, 48]. <i>Prognostische Relevanz der Verzögerung im Hinblick auf Langzeitkomplikationen</i>	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Langzeitdaten aus der DCCT/EDIC- und EDC-Kohorte zeigen zudem, dass mit zunehmender Krankheitsdauer zunehmend hohe kumulative Inzidenzen von Folgeerkrankungen, insbesondere proliferative Retinopathie, diabetische Nephropathie und kardiovaskuläre Ereignisse, beobachtet werden. Nach etwa 30 Jahren klinischer T1D-Manifestation lagen die kumulativen Inzidenzen für proliferative Retinopathie bei ca. 50 %, für diabetische Nephropathie bei ca. 25 % und für kardiovaskuläre Erkrankungen bei ca. 14 % in Kohorten mit konventioneller bzw. weniger intensiver Therapie. In vergleichbaren Kohorten unter intensiver Therapie waren die kumulativen Inzidenzen reduziert, lagen jedoch weiterhin bei ca. 21 % (Retinopathie), 9 % (Nephropathie) und 9 % (kardiovaskuläre Ereignisse) nach etwa 30 Jahren [37]. Vor diesem Hintergrund ist eine Verzögerung des Zeitpunkts der klinischen Manifestation prognostisch relevant, da sie mit einer Verkürzung der Expositionsdauer gegenüber chronischer Hyperglykämie einhergeht und somit potenziell das Risiko langfristiger diabetesassoziierter Komplikationen reduziert. <i>Lebensqualität und krankheitsbedingte Symptome</i> Die unmittelbare Patientenrelevanz einer Verzögerung des Übergangs von Stadium 2 zu Stadium 3 durch Teplizumab besteht darin, dass sie Betroffenen wertvolle Lebenszeit ohne die täglichen Anforderungen und Belastungen einer insulinpflichtigen	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankung verschafft. Dies bedeutet eine spürbare Entlastung nicht nur für die Patienten selbst, sondern auch für deren Familien. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ist der Alltag mit T1D mit erheblichen emotionalen, organisatorischen und finanziellen Belastungen verbunden, die sich auch auf das familiäre Umfeld, das schulische Umfeld und die Erwerbstätigkeit der Eltern auswirken [2, 7, 11, 34, 42, 50]. Die Verzögerung der klinischen Manifestation ist auch unter dem Gesichtspunkt krankheitsbedingter Symptome, die typischerweise mit dem Eintritt in Stadium 3 einhergehen, zu betrachten. Der klinisch manifeste T1D ist mit einer Vielzahl krankheitsbedingter Symptome verbunden. Fatigue stellt hierbei ein häufig berichtetes Symptom dar und tritt bei einem relevanten Anteil der Patienten auf. In einer bevölkerungsbasierten Querschnittsstudie berichteten 40 % der Patienten mit T1D chronische Fatigue, verglichen mit 7 % in der Allgemeinbevölkerung. Patienten mit chronischer Fatigue zeigen im Vergleich zu Patienten ohne chronische Fatigue ausgeprägtere funktionelle Einschränkungen, insbesondere in Bezug auf Alltagsaktivitäten, Mobilität, soziale Interaktionen, Freizeitgestaltung, Aufmerksamkeit sowie arbeitsbezogene Tätigkeiten. Darüber hinaus wurde Fatigue von den Patienten als das belastendste diabetesbezogene Symptom eingeschätzt. Zu den am häufigsten genannten Beschwerden zählten ein allgemeines Erschöpfungsgefühl, Energiemangel, eine Zunahme der Müdigkeit	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Tagesverlauf, morgendliche Erschöpfung sowie ausgeprägte Schläfrigkeit. Damit stellt Fatigue ein klinisch relevantes Symptom dar, das die alltägliche Funktionsfähigkeit zusätzlich beeinträchtigt und zur Gesamtbelastung der Erkrankung beiträgt [15]. Methodisch ist anzumerken, dass eine Erfassung der Symptome, wie z. B. Fatigue, im Rahmen der Studie TN-10 keinen Informationsgewinn liefern würde, da T1D-assoziierte Symptome per definitionem erst nach Eintritt ins Stadium 3 auftreten und bei der symptomlosen Population im Stadium 2 nicht zu erwarten sind. Eine Verzögerung des T1D im Stadium 3 ist mithin per definitionem gleichbedeutend mit einer Verzögerung der mit der Erkrankung einhergehenden Symptome. Die Verzögerung der klinischen Manifestation des T1D ist für alle Altersgruppen von Bedeutung. Bei Kindern und Jugendlichen betrifft die Manifestation häufig sensible Entwicklungs- und Schulphasen, in denen die Anforderungen des Diabetesmanagements eine zusätzliche Belastung darstellen [2, 7]. Eine Verzögerung des T1D im Stadium 3 kann ermöglichen, wichtige Entwicklungsphasen ohne diese Einschränkungen zu durchlaufen. Bei Erwachsenen ist der Krankheitsbeginn häufig mit Diabetes-Disstress und Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden, die sich negativ auf Berufstätigkeit, familiäre Verpflichtungen und soziale Teilhabe	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auswirken können [38, 55]. In der multinationalen Studie DAWN2 berichteten 44,6 % der Erwachsenen mit Diabetes eine klinisch relevante diabetesbezogene Belastung (Diabetes-Disstress), 13,8 % wiesen Anzeichen einer wahrscheinlichen Depression auf und 12,2 % bewerteten ihre Lebensqualität als schlecht oder sehr schlecht. Zudem wurden negative Auswirkungen der Erkrankung auf verschiedene Lebensbereiche von 20,5 % bis 62,2 % der Befragten angegeben, etwa 40 % berichteten eine Beeinträchtigung des normalen Alltagslebens durch die Therapie [38]. Die ADA weist ebenfalls darauf hin, dass psychosoziale Faktoren, einschließlich Diabetes-Disstress, Depression und Einschränkungen der Lebensqualität, wesentliche Aspekte der Krankheitsbewältigung und des Alltagslebens bei Menschen mit Diabetes darstellen [55]. Eine verzögerte Manifestation ist deshalb für alle Altersgruppen bedeutsam. Aus Sicht von Sanofi stellt die Verzögerung der klinischen Manifestation des T1D um im Median 2,1 Jahre daher einen klinisch relevanten und patientenrelevanten Nutzen dar. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Patientenrelevanz der Verzögerung des Übergangs in das Stadium 3 (klinisch manifester Typ-1-Diabetes) ist in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Der Übergang in Stadium 3 ist definitionsgemäß mit dem Auftreten eines klinisch manifesten	Als einziger Endpunkt der Endpunktkategorie Morbidität wurde der Endpunkt „Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1“ erhoben. Das Fortschreiten der Erkrankung vom Stadium 2 in das Stadium 3 geht mit den typischen klinischen Symptomen des Diabetes mellitus Typ 1 einher und hat eine dauerhafte und irreversible Insulinpflichtigkeit zur Folge. Daher stellt die erstmalige Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Bei diesem Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab gegenüber Placebo; im Median wurde die Manifestation durch Teplizumab um zwei Jahre verzögert. Aufgrund methodischer Mängel bei der Erhebung dieses Endpunktes und wegen der ungleichmäßigen Verteilung der Patientencharakteristika auf die beiden Behandlungsarme, die einen Einfluss auf die Ergebnisse der Manifestation des Diabetes

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diabetes einschließlich Symptomatik und der Notwendigkeit einer Insulintherapie verbunden. Eine Verzögerung dieses Ereignisses entspricht damit einer patientenrelevanten Verlängerung der Zeit ohne klinisch manifeste Erkrankung und den damit verbundenen Einschränkungen und ist somit zur Ableitung eines Zusatznutzen heranzuziehen. Vor diesem Hintergrund schlägt Sanofi vor, den statistisch signifikanten Vorteil in der Verzögerung der Manifestation als patientenrelevanten Nutzen zu berücksichtigen. Verbleibende Unsicherheiten zum Langzeitverlauf sowie zu Lebensqualität/Symptomatik stellen die grundsätzliche Patientenrelevanz der Verzögerung nicht in Frage.	mellitus Typ 1 haben könnten, ist das Ausmaß des gezeigten Vorteils von Teplizumab hinsichtlich der Verzögerung des Auftretens des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 nicht abschließend beurteilbar.
S.I.36 Z.21-38 S.I.37 Z.1-12	Fehlende Ereigniszeitanalysen bei unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen zwischen den Studienarmen <u>Anmerkung des IQWiG:</u> Das IQWiG weist darauf hin, dass der pU für Sicherheitsendpunkte Auswertungen auf Basis des relativen Risikos (RR) vorlege. Mit Ausnahme des Endpunkts zu Behandlungsabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE) würde dieses Vorgehen als nicht sachgerecht angesehen, da das RR bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht sinnvoll interpretierbar sei. Ereigniszeitanalysen für jegliche UE, schwere UE und SUE seien	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht vorgelegt worden. Die vorliegenden Auswertungen würden daher als nicht geeignet angesehen. Die Auswertung für schwere UE sei aufgrund der Effektgröße des RR dennoch interpretierbar. Zudem zeige die Auswertung aller UE bis 28 Tage nach der 14-tägigen Behandlung, dass die meisten UE innerhalb dieses Zeitraums aufgetreten sind. <u>Position von Sanofi:</u> Sanofi ist der Auffassung, dass die vorgelegten Auswertungen zu UE im vorliegenden Kontext angemessen interpretierbar sind. Die Behandlung mit Teplizumab erfolgte sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm als einmaliger Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 14 Tagen und stellt somit eine kurzfristige, zeitlich klar begrenzte Intervention ohne fortdauernde Exposition während der mehrjährigen Nachbeobachtungsphase dar [40]. Die im Rahmen der Behandlung mit Teplizumab auftretenden UE traten überwiegend in einem kurzen Zeitraum von Behandlungsbeginn bis 28 Tage nach Behandlungsende auf, wie auch das IQWiG feststellt. Konkret traten im Teplizumab-Arm bei 42 Patienten (95,5 %) sowie im Kontrollarm bei 12 Patienten (37,5 %) bis spätestens 28 Tage nach Behandlungsende UE auf [40]. Zu Studienende lagen die entsprechenden Anteile im Teplizumab-	Als sekundäre Endpunkte wurden Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erhoben. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie TN-10 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) von Studienbeginn bis zum Erreichen der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 oder bis Studienende erhoben. Aufgrund der häufigeren und früheren Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleichsarm ergeben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiten. Die vorgelegten Auswertungen zum relativen Risiko (RR) aus dem Dossier sind aus diesem Grund nicht geeignet (davon ausgenommen ist der Endpunkt Abbruch wegen UE); vorliegend werden daher die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten berücksichtigt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Arm bei 43 Patienten (97,7 %) bzw. bei 22 Patienten (68,8 %) im Kontrollarm. Zudem handelt es sich bei Patienten im Stadium 2 um eine symptomfreie Population, die nicht therapiert wird. Die UE, die im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung auftreten, sind daher weder auf die Erkrankung noch auf etwaige weitere Therapiezyklen zurückzuführen. Eine relevante Verzerrung durch unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume für Sicherheitsendpunkte ist vor diesem Hintergrund nicht zu erwarten. Aus diesem Grund wurde im Dossier auf die Darstellung von Ereigniszeitanalysen für die UE verzichtet. Unsicherheiten in der Interpretation der schweren UE und SUE ergeben sich aufgrund der generell geringen Ereignisraten in diesen beiden Endpunkten, was jedoch eine grundsätzliche Interpretierbarkeit der binären Analyse nicht in Frage stellt. Unabhängig davon werden im Zuge der Stellungnahme ergänzende Ereigniszeitanalysen nachgereicht (siehe Tabelle 1). Diese ergeben in der Gesamtschau keine abweichende Bewertung der Endpunkte zu den Gesamtraten. Auf SOC- und PT-Ebene ergab sich eine Änderung in der statistischen Signifikanz. Diese zeigte sich für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Kategorie „jegliche UE“. Der in der binären Analyse beobachtete	Da die Behandlung in beiden Studienarmen jeweils 14 Tage betrug, konnten Abbrüche wegen UE nur in diesem Zeitraum auftreten. Für diesen Endpunkt werden die Daten aus dem Dossier berücksichtigt. <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> Für die Gesamtrate der SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</i> In der Studie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE. <i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i> Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Teplizumab im Vergleich zu Placebo.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	statistisch signifikante Unterschied (rRR = 0,48; [95 %-KI: 0,24; 0,94]; p = 0,0325) ist in der Ereigniszeitanalyse nicht statistisch signifikant (rHR = 0,70, [95 %-KI: 0,31; 1,58]; p = 0,3901). Daraus erfolgt eine Änderung von einem Hinweis auf einen geringen Nachteil für Teplizumab zu keinem Hinweis auf einen Nachteil für die SOC jegliche Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Die zusätzliche Darstellung der SUE für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich nicht statistisch signifikant [45]. Tabelle 1: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit anhand von Ereigniszeitanalysen <table><tr><th>Nutzendimension/ Endpunkt</th><th colspan="2">Teplizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</th><th>Ausmaß des Zusatznutzens</th></tr><tr><td colspan="4">Sicherheit und Verträglichkeit</td></tr><tr><td colspan="4">Gesamtraten der UE</td></tr><tr><td>Gesamtrate der jeglichen UE</td><td>rHR</td><td>0,16 [0,09; 0,31]; <0,0001</td><td>Erheblicher Nachteil</td></tr></table>	Nutzendimension/ Endpunkt	Teplizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens	Sicherheit und Verträglichkeit				Gesamtraten der UE				Gesamtrate der jeglichen UE	rHR	0,16 [0,09; 0,31]; <0,0001	Erheblicher Nachteil	
Nutzendimension/ Endpunkt	Teplizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens															
Sicherheit und Verträglichkeit																		
Gesamtraten der UE																		
Gesamtrate der jeglichen UE	rHR	0,16 [0,09; 0,31]; <0,0001	Erheblicher Nachteil															

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	rHR	0,12 [0,04; 0,40]; 0,0006	Erheblicher Nachteil	
	Gesamtrate der SUE	rHR	0,21 [0,03; 1,75]; 0,1494	Zusatznutzen nicht belegt	
	Gesamtrate der UE, die zum Behandlungsabbruch führen	HR	0,37 [0,03; 4,03]; 0,4110	Zusatznutzen nicht belegt	
	UE nach SOC und PT ^a				
	Jegliche UE nach SOC und PT				
	Jegliche UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	rHR	0,10 [0,04; 0,29]; <0,0001	Erheblicher Nachteil	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Jegliche UE nach SOC und PT – PT Lymphopenie	rHR	0,06 [0,01; 0,24]; <0,0001	Erheblicher Nachteil	
	Jegliche UE nach SOC und PT – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	rHR	0,70 [0,31; 1,58]; 0,3901	Zusatznutzen nicht belegt	
	Jegliche UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	rHR	0,15 [0,05; 0,52]; 0,0026	Erheblicher Nachteil	
	Schwere UE nach SOC und PT				
	Schwere UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	rHR	0,00 [NE; NE]; 0,9885	Zusatznutzen nicht belegt	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	Schwere UE nach SOC und PT – PT Lymphopenie	rHR	0,00 [NE; NE]; 0,9885	Zusatznutzen nicht belegt
	SUE nach SOC und PT			
	SUE nach SOC und PT – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	rHR	0,00 [NE; NE] 0,9957	Zusatznutzen nicht belegt
	Bei HR > 1 wird das rHR angegeben. a: Dargestellt sind die Ergebnisse, die im Dossier für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wurden. Zudem wurde die Darstellung ergänzt um die vom IQWiG gewünschte Auswertung der SUE für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. KI: Konfidenzintervall; HR: <i>Hazard Ratio</i>; NE: Nicht evaluierbar; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; rHR: Umgekehrtes <i>Hazard Ratio (Reversed Hazard Ratio)</i>; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>			

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufgrund der kurzen, 14-tägigen Behandlungsdauer und aufgrund der Tatsache, dass der überwiegende Anteil an Ereignissen innerhalb eines eng begrenzten Zeitraums nach Behandlungsbeginn auftrat, sind die im Dossier vorgelegten binären Analysen als ausreichend interpretierbar anzusehen. Ereigniszeitanalysen liefern in der vorliegenden Studie keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn. Eventuell verbleibende Unsicherheiten, insbesondere für schwere UE auf SOC/PT-Ebene, ergeben sich aufgrund der generell geringen Ereignisraten und stellen die grundsätzliche Interpretierbarkeit der binären Analysen nicht in Frage.	In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Nachteil von Teplizumab gegenüber Placebo.
S.I.36 Z.31– Z.38 S.I.37 Z.7- Z.12	Sicherheit im Kontext von Lymphopenien, Infektionen und Hauterkrankungen <u>Anmerkung des IQWiG:</u> Das IQWiG weist darauf hin, dass sich unter Teplizumab für Patienten in der Studie TN-10 ein negativer Effekt bei den schweren UE zeige. Die Endpunkte der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit könne aufgrund der vorgelegten Auswertungen auf Basis des RR bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht vollständig berücksichtigt werden. Es deuteten sich jedoch Nachteile bei spezifischen UE an, insbesondere für die Infektionen sowie für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems.	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<u>Position von Sanofi:</u> Sanofi weist darauf hin, dass die unter Teplizumab beobachteten UE, einschließlich Infektionen, Hautreaktionen und hämatologischer Veränderungen, überwiegend mild bis moderat ausgeprägt sind und vor dem Hintergrund des immunmodulatorischen Wirkmechanismus von Teplizumab zu interpretieren sind. Hinsichtlich der Lymphopenien zeigt sich ein erwartbares Sicherheitsprofil: Es handelt sich um eine reversible Veränderung eines Laborparameters ohne nachgewiesene klinische Konsequenz. Dies wird durch ergänzende Auswertungen der Studie TN-10 gestützt. Wie in <i>Tabelle 2</i> dargestellt, war bei nahezu allen betroffenen Patienten (31 von 32) eine vollständige Rückbildung bzw. ein Rückgang der Lymphopenien dokumentiert. Die zeitliche Begrenzung dieser Effekte wird durch die in <i>Tabelle 3</i> dargestellte Dauer bestätigt: Die Lymphopenien waren überwiegend vorübergehend und dauerten im Median weniger als 10 Tage [44]. Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit UE des PT Lymphopenie nach Genesungsstatus in der Studie TN-10 <table data-bbox="288 1297 1173 1399"> <tr> <th></th><th>Teplizumab-Arm</th><th>Kontrollarm N=32</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td></tr> </table>		Teplizumab-Arm	Kontrollarm N=32				<i>Spezifische UE</i> <i>Infektionen (UE), schwerwiegende Infektionen (SUE)</i> Im Detail zeigt sich für die Endpunkte Infektionen (UE) und schwerwiegende Infektionen (SUE) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Schwere Lymphopenie (UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)</i> Im Detail zeigt sich für die Endpunkte schwere Lymphopenie (UE) (CTCAE Grad ≥ 3) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Teplizumab im Vergleich zu Placebo.
	Teplizumab-Arm	Kontrollarm N=32						

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		N=44		
	Anzahl der Patienten mit einem UE des PT Lymphopenie, n (%)	32 (72,7)	2 (6,3)	
	Anzahl der Patienten mit einem UE des PT Lymphopenie – nicht genesen/nicht zurückgegangen, n (%)	1 (2,3) ^a	0	
	Anzahl der Patienten mit einem UE des PT Lymphopenie – genesen/zurückgegangen oder in Rückbildung, n (%)	31 (70,5)	2 (6,3)	
	a: Ein Patient wies 2 Lymphopenie-Ereignisse auf, für die keine Enddaten erfasst wurden. Der Genesungsstatus konnte daher nicht bestimmt werden.			
	Tabelle 3: Dauer von UE des PT Lymphopenie in Tagen in der Studie TN-10			
		Teplizumab-Arm	Kontrollarm	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>N=44</th><th>N=32</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl der Ereignisse^a</td><td>33</td><td>2</td></tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td><td>15,4 (19,1)</td><td>8,0 (7,1)</td></tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td><td>9,0 (2; 98)^b</td><td>8,0 (3; 13)</td></tr> <tr> <td>Q1; Q3</td><td>5,0; 20,0</td><td>3,0; 13,0</td></tr> </tbody> </table> a: In die Auswertung wurden ausschließlich Lymphopenien mit vorhandenem Enddatum einbezogen. Die Dauer wurde berechnet als (Enddatum der Lymphopenie – Startdatum der Lymphopenie + 1). b: Der maximale Wert von 98 Tagen basiert auf einem Einzelfall, bei dem das Enddatum der Lymphopenie nicht im Rahmen eines spezifischen Assessments, sondern im Zusammenhang mit der Dokumentation eines weiteren UE (Infektion) erfasst wurde. Ein früheres Enddatum bzw. der tatsächliche Zeitpunkt der Normalisierung der Lymphozytenzahl wurde nicht dokumentiert.		N=44	N=32	Anzahl der Ereignisse ^a	33	2	Mittelwert (SD)	15,4 (19,1)	8,0 (7,1)	Median (Min; Max)	9,0 (2; 98) ^b	8,0 (3; 13)	Q1; Q3	5,0; 20,0	3,0; 13,0	
	N=44	N=32															
Anzahl der Ereignisse ^a	33	2															
Mittelwert (SD)	15,4 (19,1)	8,0 (7,1)															
Median (Min; Max)	9,0 (2; 98) ^b	8,0 (3; 13)															
Q1; Q3	5,0; 20,0	3,0; 13,0															

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die in der Studie TN-10 beobachteten Effekte wurden auch in anderen Studien mit Teplizumab bestätigt. In der Studie Protégé bei Patienten mit klinisch manifestem T1D (Stadium 3) zeigte sich ein vergleichbares pharmakologisches Profil im Hinblick auf Lymphopenien, die ebenfalls durch eine vorübergehende und reversible Veränderung der Lymphozytenzahlen gekennzeichnet war. Der Abfall der Lymphozytenzahlen trat früh im Behandlungsverlauf auf und erreichte typischerweise innerhalb der ersten Behandlungstage ein Minimum. Bereits ab etwa Tag 6 der 14-tägigen Infusionsphase war ein Wiederanstieg der Lymphozytenzahlen zu beobachten, obwohl die Behandlung fortgeführt wird. In der Regel erfolgte eine vollständige Normalisierung innerhalb von etwa 6 Wochen nach Therapiebeginn [12]. Diese konsistente Dynamik wird durch die von der EMA dargestellte gepoolte Sicherheitsdatenbasis mit insgesamt 1.008 mit Teplizumab behandelten Patienten bestätigt, in der hämatologische Veränderungen, insbesondere Lymphopenien, erwartungsgemäß häufiger unter Teplizumab auftraten (Lymphopenie 74,5 % vs. 12,9 %, Leukopenie 57,5 % vs. 20,5 %, Neutropenie 36,9 % vs. 18,3 %). Gleichzeitig waren diese Effekte klar transient ausgeprägt: Der Rückgang der Leukozyten-, Lymphozyten- und Neutrophilenzahlen während der Behandlung	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	normalisierte sich regelhaft innerhalb von 3 – 6 Wochen nach Therapieende. Auch stärker ausgeprägte Lymphopenien waren selten und vorübergehend (CTCAE-Grad ≥ 3 über ≥ 7 Tage bei 1,9 % der Patienten), was die Einordnung als pharmakodynamischen, reversiblen Effekt weiter stützt [12]. Auch die beobachteten Unterschiede bei Infektionen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sind im Kontext der immunmodulatorischen Wirkung von Teplizumab zu interpretieren. Teplizumab führt über die anti-CD3-vermittelte Modulation von T-Zellen zu funktionellen Veränderungen des Immunsystems [20, 31]. Vor diesem Hintergrund können die beobachteten UE mechanistisch plausibel eingeordnet werden. Entscheidend ist, dass sich trotz der Häufigkeit und Ausprägung der Lymphopenien kein Anstieg der Infektionsereignisse zeigt: In der gepoolten Sicherheitsanalyse war die Gesamtinzidenz von Infektionen zwischen Teplizumab und Kontrollarm vergleichbar (55,3 % vs. 55,1 %) [12]. Besonders hervorzuheben ist, dass sich in der Phase-III-Studie PROTECT trotz der beobachteten Veränderungen der Lymphozytenzahl kein Anstieg infektionsbedingter Ereignisse zeigte: Die Inzidenz von COVID-19-Infektionen war zwischen Teplizumab- und Kontrollarm vergleichbar, und die Erkrankungen klangen ohne zusätzliche therapeutische Maßnahmen ab. Diese Befunde	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unterstützen ausdrücklich die Einordnung von Teplizumab als eine immunmodulatorische und nicht immunsuppressive Therapie [41]. Es lässt sich klar ableiten, dass die beobachtete Reduktion der Lymphozytenzahl keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Infektanfälligkeit hat. Wie <i>Tabelle 4</i> zeigt, ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infektionen und dem Vorliegen von Lymphopenien. So traten Infektionen während dem Vorliegen einer Lymphopenie im Teplizumab-Arm lediglich bei 2 von 32 Patienten (6,3 % der Patienten mit Lymphopenie) auf. Auch schwere Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3) während des Vorliegens einer Lymphopenie wurden ausschließlich bei 2 Patienten (6,3 % der Patienten mit Lymphopenie) im Teplizumab-Arm berichtet. Dasselbe gilt für schwerwiegende Infektionen während Lymphopenien, die ebenfalls bei 2 Patienten beobachtet wurden. Während schwerer Lymphopenien zeigte sich ein vergleichbares Bild mit jeweils einem betroffenen Patienten (4,8 % der Patienten mit schwerer Lymphopenie) für Infektionen, schwere Infektionen sowie schwerwiegende Infektionen. Insgesamt lassen die vorliegenden Daten somit keinen belastbaren Zusammenhang zwischen Lymphopenien und einem erhöhten Infektionsrisiko erkennen. Die während Lymphopenien beobachteten Infektionen traten nur bei wenigen Patienten auf, ohne konsistentes Muster oder eindeutige Zunahme bei schwereren Ausprägungen.	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	Tabelle 4: Anzahl der Patienten mit Infektionen während des Vorliegens einer Lymphopenie in der Studie TN-10 <table><tr><td></td><td>Teplizumab-Arm: Patienten mit Lymphopenie N=32</td><td>Kontrollarm : Patienten mit Lymphopenie N=2</td></tr><tr><td>Anzahl der Patienten mit einem UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ während Lymphopenien, n (%)</td><td>2 (6,3)</td><td>0</td></tr><tr><td>Anzahl der Patienten mit einem schweren UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (CTCAE-Grad ≥ 3) während Lymphopenien, n (%)</td><td>2 (6,3)</td><td>0</td></tr><tr><td>Anzahl der Patienten mit einem SUE der SOC „Infektionen und</td><td>2 (6,3)</td><td>0</td></tr></table>		Teplizumab-Arm: Patienten mit Lymphopenie N=32	Kontrollarm : Patienten mit Lymphopenie N=2	Anzahl der Patienten mit einem UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ während Lymphopenien, n (%)	2 (6,3)	0	Anzahl der Patienten mit einem schweren UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (CTCAE-Grad ≥ 3) während Lymphopenien, n (%)	2 (6,3)	0	Anzahl der Patienten mit einem SUE der SOC „Infektionen und	2 (6,3)	0	
	Teplizumab-Arm: Patienten mit Lymphopenie N=32	Kontrollarm : Patienten mit Lymphopenie N=2												
Anzahl der Patienten mit einem UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ während Lymphopenien, n (%)	2 (6,3)	0												
Anzahl der Patienten mit einem schweren UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (CTCAE-Grad ≥ 3) während Lymphopenien, n (%)	2 (6,3)	0												
Anzahl der Patienten mit einem SUE der SOC „Infektionen und	2 (6,3)	0												

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	parasitäre Erkrankungen“ während Lymphopenien, n (%)		
	Anzahl der Patienten mit einem UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ während schwerer Lymphopenien, n (%)	1 (4,8)	0
	Anzahl der Patienten mit einem schweren UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (CTCAE-Grad ≥ 3) während schwerer Lymphopenien, n (%)	1 (4,8)	0
	Anzahl der Patienten mit einem SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ während schwerer Lymphopenien, n (%)	1 (4,8)	0
	Die Transienz und klinische Beherrschbarkeit der beobachteten Effekte werden durch <i>Real-World</i> -Daten gestützt. In einer aktuellen RWE-Studie von Karakus et al. trat bei allen mit Teplizumab behandelten Patienten (n = 30) während des 14-tägigen		

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Infusionszeitraums eine Lymphopenie auf. Bei 60 % normalisierten sich die Lymphozytenwerte bereits bis zum Ende der Behandlung, bei den übrigen spätestens bis zum 1-Monats-Follow-up. Das Sicherheitsprofil war insgesamt konsistent mit den Ergebnissen aus der Studie TN-10. Die berichteten UE, darunter Hautreaktionen, gastrointestinale Symptome und hämatologische Veränderungen, waren überwiegend mild und erforderten keine Therapieanpassungen. Schwerwiegende UE wurden nicht beobachtet. Darüber hinaus zeigten sich unter <i>Real-World</i>-Bedingungen frühe metabolische Verbesserungen in OGTT-Parametern, HbA1c sowie kontinuierlichen Glukosemessdaten, was die klinische Relevanz der Therapie auch außerhalb kontrollierter Studien unterstreicht [27]. Ergänzend bestätigen Post-Marketing-Daten aus den USA, dass die berichteten UE und SUE insgesamt dem aus klinischen Studien bekannten Sicherheitsprofil entsprechen und keine neuen Sicherheitssignale identifiziert wurden [12]. In der Gesamtschau handelt es sich bei den beschriebenen UE somit überwiegend um vorübergehende und klinisch beherrschbare Effekte ohne Hinweis auf klinisch relevante Folgen für Patienten. Diese Einordnung wird auch durch die Bewertung der EMA gestützt: Die im Rahmen der Behandlung beobachteten Lymphopenien werden als transients, durch den Mechanismus bedingter Effekt interpretiert, der nicht auf einer T-Zell-Depletion	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beruht, und zeigen keinen Zusammenhang mit einem insgesamt erhöhten Infektionsrisiko (gepoolte Infektionsraten: 55,3 % im Teplizumab-Arm vs. 55,1 % im Kontrollarm) [12]. Demgegenüber steht ein substanzieller therapeutischer Nutzen: Die klinische Manifestation des T1D konnte unter Teplizumab im Median um 2,1 Jahre verzögert werden und damit auch die Insulinpflichtigkeit relevant hinausgeschoben werden. Angesichts der lebenslangen Krankheitslast und potenzieller Folgekomplikationen ist dies als erheblicher patientenrelevanter Vorteil zu bewerten. In der Gesamtabwägung ergibt sich somit kein patientenrelevanter Nachteil unter Teplizumab. Vielmehr überwiegt der klinisch relevante langfristige Nutzen die überwiegend vorübergehenden und kontrollierbaren Sicherheitsaspekte deutlich. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die vom IQWiG beschriebenen Unterschiede in einzelnen Sicherheitsendpunkten begründen keinen Hinweis auf einen patientenrelevanten Schaden. Die unter Teplizumab beobachteten UE, insbesondere Lymphopenien, Infektionen und Hautreaktionen, waren überwiegend mild bis moderat, reversibel und klinisch gut beherrschbar. Die Lymphopenien entsprechen dabei einem erwartbaren pharmakodynamischen Effekt der T-Zell-Modulation	Im Detail liegt bei den spezifischen UE schwere Lymphopenie und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes jeweils ein Nachteil von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und waren nicht mit klinisch relevanten Folgen assoziiert. Demgegenüber steht ein substanzieller therapeutischer Nutzen: Die klinische Manifestation des T1D konnte unter Teplizumab im Median um 2,1 Jahre verzögert werden. Dies stellt insbesondere vor dem Hintergrund der lebenslangen Krankheitslast und potenzieller Folgekomplikationen einen erheblichen patientenrelevanten Vorteil dar.	
S.I.8 Z.13-24	Abweichende Diagnosekriterien des T1D Stadium 2 <u>Anmerkung des IQWiG:</u> Das IQWiG weist darauf hin, dass die Einschlusskriterien in der Studie TN-10 zur Diagnose des T1D Stadium 2 teilweise von denen der S3-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) abweichen. Es bestünde insbesondere eine Abweichung beim Nachweis der abnormen Glukosetoleranz. In der Studie TN-10 würde der 30-, 60-, und 90-Minuten-Plasmaglukosewert nach einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) herangezogen. Dieses Diagnose- bzw. Einschlusskriterium sei nicht leitlinienkonform und gemäß WHO-Richtlinien würde der 2-Stunden-Plasmaglukosewert nach einem OGTT empfohlen. Aufgrund fehlender Angaben des pU sei unklar, wie viele Patienten über dieses nicht empfohlene Diagnosekriterium eingeschlossen worden seien. Die sich hieraus	<u>Studie TN-10</u> Die randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie TN-10 untersucht den Vergleich von Teplizumab gegenüber Placebo. In die Studie wurden Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren eingeschlossen, die sich zu Beginn der Studie im Stadium 2 des Diabetes mellitus Typ 1 befanden. Die Patientinnen und Patienten, die an der Studie TN-10 teilnahmen, waren zuvor in einer Studienkohorte von einer Screening- und Überwachungsstudie zur Identifikation von Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Studie TN-01: TrialNet Pathway To Prevention Study). Gemäß Einschlusskriterien mussten alle der an der Studie TN-10 teilnehmenden Erwachsenen und Kinder mit mindestens einer Person verwandt sein, die an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt war, und zudem eine abnorme Glukosetoleranz aufweisen. Diese war

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ergebende Unsicherheit stelle die Eignung der Studie TN-10 nicht gänzlich infrage, würde aber bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt. <u>Position von Sanofi:</u> Es ist zu berücksichtigen, dass die zusätzlichen OGTT-Zeitpunkte (30, 60, 90 Minuten) ausschließlich zur Identifikation von Studienteilnehmern mit Dysglykämie im Rahmen der Einschlusskriterien herangezogen wurden. Die klinische Definition und Diagnose des klinisch manifesten T1D im Studienverlauf erfolgte weiterhin leitlinienkonform auf Basis des 2-Stunden-Plasmaglukosewerts im OGTT [40]. In der Studie TN-10 lag, im Rahmen des Einschlusskriteriums, eine abnormale Glukosetoleranz zur Diagnose des T1D Stadium 2 zum Zeitpunkt der Randomisierung vor, wenn folgende Kriterien erfüllt war: Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 110 - < 126 mg/dl oder eine 2-Stunden-Plasmaglukose von ≥ 140 – < 200 mg/dl im OGTT oder ein 30-, 60- oder 90-Minuten-Plasmaglukosewert im OGTT von	definiert als: NPG⁷ zwischen ≥ 110 mg/dl und < 126 mg/dl oder einen 2h-PG⁸ zwischen ≥ 140 mg/dl und < 200 mg/dl oder als ein 30-, 60- oder 90-Minuten-Wert nach oGTT⁹ ≥ 200 mg/dl. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten mindestens zwei diabetesassoziierte Autoantikörper aufweisen, die bei zwei unabhängigen Messungen bestätigt wurden.¹⁰ Personen mit klinisch manifestem Diabetes mellitus Typ 1 waren von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 76 Personen im Alter von 8 bis maximal 49,5 Jahren in die Studie TN-10 eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Teplizumab (N = 44) oder Placebo (N = 32) randomisiert zugeteilt.

⁷ NPG: Nüchternplasmaglukosespiegel

⁸ 2h-PG: 2-Stunden-Plasmaglukosewert

⁹ oGTT: oraler Glukosetoleranztest

¹⁰ 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 Inselzell-Antikörper (ICA).

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	≥ 200 mg/dl. Dabei mussten Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) einen, Erwachsene (≥ 18 Jahre) zwei OGTT mit Nachweis einer Dysglykämie aufweisen. Die aktuellen Leitlinien der DDG definieren Dysglykämie in Stadium 2 als erhöhte Nüchtern-Plasmaglukose von 100 - 125 mg/dl und/oder eine 2-Stunden-Plasmaglukose von 140 - 199 mg/dl im OGTT und/oder einen HbA1c von 5,7 - 6,4% (39 – 47 mmol/mol bzw. ein relativer Anstieg von ≥ 10 %) [8, 9]. Die Leitlinien der DDG verfolgen einen sensitiveren Screening-Ansatz zur frühzeitigen Identifikation von Risikopersonen. Die in TN-10 verwendeten zusätzlichen OGTT-Zeitpunkte (30, 60, 90 Minuten) für den Studieneinschluss sowie die höheren Schwellenwerte für diese Messzeitpunkte basieren auf Erkenntnissen aus den Präventionsstudien <i>Diabetes Prevention Trial</i> (DPT-1) und <i>TrialNet Natural History/Pathway to Prevention study</i>. In diesen Studien wurde gezeigt, dass OGTT-basierte Parameter über den isolierten 2-Stunden-Wert hinaus – einschließlich erhöhter Zwischenwerte (≥ 200 mg/dl) und gestörter Glukosetoleranz im Bereich von 140 – 199 mg/dl einen Prädiktor für die Progression zu T1D darstellen und mit einem hohen kumulativen Risiko innerhalb weniger Jahre einhergehen [39, 47, 52].	<u>Unsicherheiten in Bezug auf die Studienpopulation und Dosierung von Teplizumab</u> In der klinischen Versorgung haben die meisten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (ca. 80 %) keine Verwandten, die ebenfalls an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt sind, und damit keine familiäre Vorbelastung. Die untersuchten Personen in der Studie TN-10 hatten jedoch alle eine familiäre Vorbelastung. Es bestehen Unsicherheiten, ob von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung ausgegangen werden kann.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Diagnostik der Dysglykämie im Rahmen der Einschlusskriterien der Studie TN-10 führt gegenüber den aktuellen Leitlinien zu einer spezifischeren und damit gezielteren Identifikation von Patienten mit T1D im Stadium 2. Die Verwendung zusätzlicher OGTT-Zeitpunkte stellt daher eine evidenzbasierte Erweiterung der diagnostischen Charakterisierung dar. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Verwendung zusätzlicher OGTT-Parameter führt nicht zu einer systematischen Verzerrung der Studienpopulation. Die grundsätzliche Eignung der Studie TN-10 zur Bewertung des Behandlungseffekts in der Zielpopulation bleibt unberührt.	Hinsichtlich der Einschlusskriterien bezogen auf den Nachweis der abnormen Glukosetoleranz ist der vorgegebene 30-, 60- und 90-Minuten-Wert nach oGTT nicht leitlinienkonform. Gemäß WHO-Richtlinien wird der 2-Stunden-Plasmaglukosewert nach einem oGTT betrachtet (dieser wurde in der Studie ebenfalls herangezogen); die Plasmaglukosewerte nach 0, 60 und 90 Minuten sollten jedoch nicht zur Diagnose einer abnormalen Glukosetoleranz herangezogen werden. Es ist unklar, wie viele Personen über dieses nicht empfohlene Diagnosekriterium eingeschlossen wurden.
S.I.23 Z.34 – S.I.24 Z.17	Diskrepanz zwischen Studiendosierung und Fachinformation <u>Anmerkung des IQWiG:</u> Das IQWiG weist darauf hin, dass sich die in der Studie TN-10 verwendete Dosierung von Teplizumab aufgrund eines Herstellerwechsels und damit verbundener Änderungen im Herstellungsprozess vom zugelassenen Marktprodukt unterscheidet. Die in der Studie TN-10 verabreichte kumulative Dosis liege mit $9.034 \mu\text{g}/\text{m}^2$ etwa 20 % unter der zugelassenen Dosierung. Aufgrund fehlender vergleichender Daten bliebe unklar, ob und in welchem Ausmaß sich diese Unterschiede im Dosierungsschema	<u>Unsicherheiten in Bezug auf die Studienpopulation und Dosierung von Teplizumab</u> [...] Weitere Unsicherheiten ergeben sich aufgrund der veränderten Formulierung von Teplizumab infolge eines Herstellerwechsels, die zu einem abweichenden Dosierungsschema in der Studie TN-10 gegenüber dem letztendlich zugelassenen Arzneimittel führte (20 % geringere kumulative Teplizumab-Dosis in der Studie TN-10). Aufgrund fehlender vergleichender Daten bleibt unklar, ob und

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf patientenrelevante Endpunkte auswirken. Diese Unsicherheit werde bei der Bewertung der Aussagesicherheit berücksichtigt. <u>Position von Sanofi:</u> Sanofi weist darauf hin, dass die Diskrepanz zwischen der in der Studie TN-10 verwendeten Dosierung und der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung auf einen Herstellerwechsel sowie die damit verbundenen Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften des Marktprodukts zurückzuführen ist. Die Dosierung wurde auf Basis pharmakokinetischer Modellierungen gezielt angepasst, um eine mit der Studienexposition vergleichbare Bioverfügbarkeit sicherzustellen. Ziel dieser Anpassung war es, eine äquivalente biologische Aktivität zwischen dem in der Studie TN-10 eingesetzten Prüfpräparat und dem zugelassenen Marktprodukt zu gewährleisten [12]. Diese Annahme wurde durch die Ergebnisse der Phase-I-Studie PRV-031-004 zur Bewertung der Biokompatibilität gestützt, in der die von AGC Biologics und Eli Lilly hergestellten Teplizumab-Produkte bei gesunden Probanden untersucht wurden. Dabei zeigte sich bei identischer Dosierung eine vergleichbare Exposition sowie ein insgesamt vergleichbares Sicherheitsprofil. Insbesondere traten keine SUE, keine Therapieabbrüche aufgrund UE und keine UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Auch spezifische immunologische Reaktionen wie Anaphylaxie, Hypersensitivität,	inwiefern die abweichende Dosierung Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte hat. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie TN-10. Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Es bestehen Unsicherheiten, ob von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung ausgegangen werden kann. Weitere Unsicherheiten ergeben sich hinsichtlich der Diagnose des Stadiums 2, die teilweise von den Feststellungen in den Leitlinien abwich, sowie hinsichtlich der Anwendung von Teplizumab, die aufgrund einer geänderten Dosierung in der Studie nicht der zugelassenen Dosierung von Teplizumab entspricht. Zudem liegen keine Angaben vor, ob bzw. bei wie vielen Personen metabolische Dekompensationen bzw. diabetische Ketoazidosen gemäß Definition des primären Endpunkts aufgetreten sind. Vor

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Infusionsreaktionen, Serumkrankheit oder Zytokinfreisetzungssyndrom wurden nicht beobachtet. Konsistent hierzu zeigten sich auch in der Studie PROTECT keine klinisch bedeutsamen Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen den unterschiedlich hergestellten Teplizumab-Produkten [43]. Die entsprechend angepasste Dosierung ist sowohl von der EMA als auch der FDA zugelassen worden [5, 12]. Die in der Studie TN-10 eingesetzte Dosierung entspricht funktional der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung, so dass von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auszugehen ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unter Berücksichtigung der dargestellten Erläuterungen zur Dosierungsanpassung und Expositionsvergleichbarkeit wird eine Herabstufung der Aussagesicherheit aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten als nicht angezeigt angesehen. Die in der Studie TN-10 eingesetzte Dosierung ist als funktional äquivalent zur zugelassenen Dosierung zu bewerten, sodass von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auszugehen ist. Auf dieser Grundlage können die Aussagen zum Zusatznutzen von Teplizumab gegenüber der zVT weiterhin mit der Aussagesicherheit eines Hinweises abgeleitet werden.	dem Hintergrund, dass die Studie grundsätzlich für diejenigen Patientinnen und Patienten vorzeitig endete, die den primären Endpunkt bereits erreicht hatten, ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie insgesamt eingeschränkt. Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.II.10 Z.21 - S.II.12 Z.6	Herleitung der GKV-Zielpopulation – Progressionsraten im Populationsmodell <u>Anmerkung des IQWiG:</u> Das IQWiG merkt an, dass mehrere Angaben, welche in das Populationsmodell mit eingeflossen sind, sich nicht nachvollziehen bzw. reproduzieren ließen und deshalb nicht abschließend bewertbar seien, z. B.: „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	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund methodischer Limitationen insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Zwar wurden einige der in der Nutzenbewertung adressierten Kritikpunkte mit den in der Stellungnahme nachgereichten Quellen ausgeräumt, jedoch konnten andere Kritikpunkte nicht abschließend geklärt werden, z. B. die nicht nachvollziehbaren Angaben zur Allgemeinbevölkerung, die fehlende Berücksichtigung von Unsicherheit, u. a. Insgesamt ist die Zusammenführung der einzelnen Parameter und Anteilswerte in der Ergebnisberechnung des Populationsmodells intransparent und lässt sich nicht nachvollziehen. Daher bleibt die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz der nachgereichten Quellen nicht abschließend bewertbar.

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.“ <u>Position von Sanofi:</u> Nach Auffassung von Sanofi ist die im Nutzendossier dargestellte Herleitung der Zielpopulation insgesamt als adäquat und in der Größenordnung als plausibel zu erachten. Die vom IQWiG angemarkten Punkte lassen sich adressieren: • Zykluslängen und Zeithorizont: die Angaben auf dem Poster von Mahieu et al. sind korrekt [35]. Es wurde unabhängig	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vom Alter eine Zykluslänge von 3 Monaten und ein Zeithorizont von 20 Jahren verwendet. Die Angaben im Dossier beruhten auf einer Vorversion des Modells, die überarbeitet wurde. • Sterblichkeitsraten: hier wurde die Sterbetafel des statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt. Auch hier beruhte die Angabe im Dossier auf einer Vorversion des Modells. • Progressionszeiten von 8,4 und 3,1 Jahren: die zitierte Quelle von Weiss et al. bezieht sich auf den zugrundeliegenden Datensatz, führt aber tatsächlich die im Populationsmodell herangezogenen Werte nicht auf [53]. Diese wurden aus einer zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch unveröffentlichten Auswertung der Fr1da-Kohorte gewonnen [57]. Der aus dieser Auswertung gewonnen Kaplan-Meier-Kurven wurde durch softwaregestütztes Auslesen der medianen Progressionsrate die Werte von 8,4 Jahren für den Übergang von Stadium 1 zu Stadium 3 und von 3,1 Jahren von Stadium 2 zu Stadium 3 entnommen (Abbildung 1). Die Auswertung – jedoch nicht exakt dieser Kaplan-Meier-Plot - wurden nach Einreichung des Dossiers publiziert. Für den Übergang von Stadium 2 zu Stadium 3	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wird in einer kürzlich veröffentlichten Auswertung der Fr1da-Kohorte eine jährliche Wahrscheinlichkeit von 21.1 % berichtet, was der im Populationsmodell getroffenen Annahme von 20 % entspricht [54]. Auch die dort dargestellte Progression von Stadium 1 zu Stadium 3 entspricht der Auswertung, die nun in Abbildung 1 dargestellt ist. • Annahme der T1D-Fälle ohne vorherige Autoantikörper: hier handelt es sich aufgrund mangelnder Quellen um eine Annahme, die getroffen werden musste. Die Abschätzung der Zahl der Patienten in Stadium 2 muss in Ermangelung von wissenschaftlichen Erhebungen auf einer Modellierung beruhen, die zwangsläufig Annahmen heranziehen muss. Der zugrunde gelegte Anteil von 10 % an T1D-Fällen ohne nachweisbare Autoantikörper orientiert sich an Angaben der ADA, die einen Bereich von 5–10 % beschreibt [3]. • Nicht nachvollziehbare Formeln und Verlinkungen: Die vom IQWiG bemängelten Unklarheiten wurden geprüft. Sie sind durch Aktivierung der Funktion „Run Model“ auflösbar. Bei dem Populationsmodell handelt es sich um ein aktives Dokument, dass Makros einsetzt und bei dem es unerlässlich	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ist, die erforderlichen Berechnungen durch die Aktivierung von „Run Model“ zu aktualisieren.	

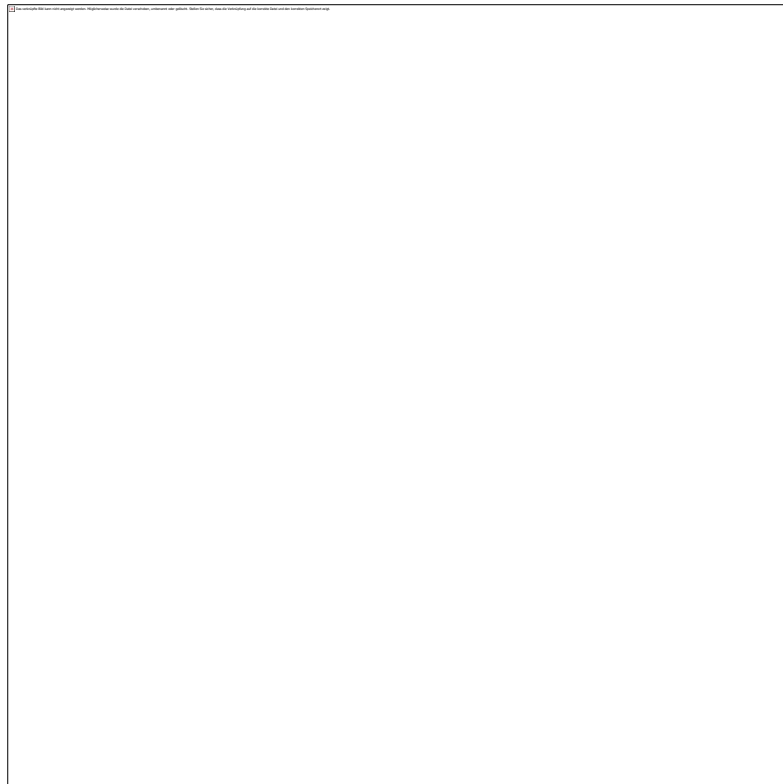


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot zur Progression in der Fr1da-Kohorte von Stadium 1 zu Stadium 3 sowie von Stadium 2 zu Stadium 3. Die im Populationsmodell verwendeten Werte lassen sich durch Ablesen des Medians (50 % Wahrscheinlichkeit) ermitteln. Quelle: [57]

Das mit dem Dossier eingereichte Populationsmodell stellt aus Sicht von Sanofi die bestmögliche Annäherung an die Zahl der Patienten im Stadium 2 dar. Nach Kenntnis von Sanofi existiert zurzeit keine wissenschaftliche Erhebung, die die Epidemiologie von Stadium 2 empirisch beschreiben würde. Die Annahmen, die dem Populationsmodell zugrunde liegen, beruhen überall dort, wo Quellen zur Verfügung standen, auf empirischen Daten,

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	insbesondere der Fr1da-Kohorte, welche einzigartige Daten zur Progression des T1D liefert. Damit stellen die im Dossier dargestellten Zahlen, trotz methodisch bedingter Unsicherheiten, die bestmögliche Schätzung der Zielpopulation von Teplizumab dar. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Sanofi bittet den G-BA, die in der vorliegenden Stellungnahme vorgenommenen Klarstellungen und Korrekturen zur Beschreibung der zugrundeliegenden Quellen des Populationsmodells zu berücksichtigen. Die dem Populationsmodell zugrunde liegenden Annahmen beruhen, soweit entsprechende Quellen verfügbar sind, auf empirischer Evidenz, insbesondere aus der Fr1da-Kohorte, welche einzigartige Daten zur Progression des T1D liefert. Sofern keine direkt publizierten Werte vorlagen, wurden methodisch etablierte Ableitungen (z. B. Kurvenrekonstruktion) vorgenommen. Diese werden nun durch die ergänzten Referenzen transparent gemacht. Die vom IQWiG angemerkten Abweichungen zwischen der Beschreibung des Modells im Dossier und dem tatsächlichen Modell beruhen bedauerlicherweise teilweise auf einer veralteten Modellbeschreibung und wurden im Rahmen der Stellungnahme korrigiert. Die im Dossier dargestellten Zahlen stellen trotz	

Stellungnehmer: Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	methodisch bedingter Unsicherheiten, die bestmögliche Schätzung der Zielpopulation von Teplizumab dar.	

Literaturverzeichnis

1. Allen V, Mahieu A, Kasireddy E, et al. *Humanistic burden of pediatric type 1 diabetes on children and informal caregivers: systematic literature reviews*. Diabetol Metab Syndr. 2024; 16(1): 73. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01310-2>.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2025*. Diabetes Care. 2025; 48(1 Suppl 1): S283-S305. <https://doi.org/10.2337/dc25-S014>.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025*. Diabetes Care. 2025; 48(Supplement_1): S27-S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>.
4. Buchmann M, Tuncer O, Auzanneau M, et al. *Inzidenz, Prävalenz und Versorgung von Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Zeittrends und sozialräumliche Lage*. J Health Monit. 2023; 8(2): 59–81. <https://doi.org/10.25646/11385.2>.
5. Center for Drug Evaluation and Research. *Clinical Pharmacology Review(s) Teplizumab. Application Number 761183Orig1s000*. 2022.
6. Cherkas A, Allen V, Bascle S, et al. *Humanistic Burden of Informal Caregivers of Children and Young Adults with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes (T1D): A Systematic Literature Review (SLR)*. PSSS MS. 2023. <https://doi.org/10.25040/ntsh2023.01.04>.
7. Delamater AM, Wit M de, McDarby V, et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes*. Pediatr Diabetes. 2018; 19 Suppl 27: 237–49. <https://doi.org/10.1111/pedi.12736>.
8. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter* [online]. 2023 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2023/S3_DM_Kinder_Jugendliche_20231113_Langfassung.pdf.
9. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). *S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes* [online]. 2023 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2023/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Version-5-20230922.pdf.
10. Due-Christensen M, Bruun LD, Joensen LE, et al. *Psychosocial aspects and perspectives of adult-onset type 1 diabetes: A systematic scoping review*. Diabet Med. 2023; 40(5): e15073. <https://doi.org/10.1111/dme.15073>.
11. Eriksen TLM, Gaulke A, Skipper N, Svensson J. *The impact of childhood health shocks on parental labor supply*. J Health Econ. 2021; 78(n. a.): 102486. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2021.102486>.
12. European Medicines Agency (EMA). *CHMP assessment report for initial marketing application: TEIZEILD*. 2026.
13. Fukui T, Takehana N, Mori Y, et al. *Efficacy of a new enzyme-linked immunosorbent assay system for three islet cell autoantibodies in Japanese patients with acute-onset type 1 diabetes*. Endocr J. 2022; 69(11): 1343–9. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ22-0146>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-373. Teplizumab zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1., Data on file*. 2024.

15. Goedendorp MM, Tack CJ, Steggink E, et al. *Chronic fatigue in type 1 diabetes: highly prevalent but not explained by hyperglycemia or glucose variability*. Diabetes Care. 2014; 37(1): 73–80. <https://doi.org/10.2337/dc13-0515>.
16. 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>.
17. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes*. Horm Res Paediatr. 2024; 97(6): 529–45. <https://doi.org/10.1159/000543035>.
18. Hermann JM, Miller KM, Hofer SE, et al. *The Transatlantic HbA1c gap: differences in glycaemic control across the lifespan between people included in the US T1D Exchange Registry and those included in the German/Austrian DPV registry*. Diabet Med. 2020; 37(5): 848–55. <https://doi.org/10.1111/dme.14148>.
19. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. *An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes*. N Engl J Med. 2019; 381(7): 603–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>.
20. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, et al. *Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β -Cell Function*. Diabetes Care. 2023; 46(10): 1848–56. <https://doi.org/10.2337/dc23-0675>.
21. Herold KC, Delong T, Perdigoto AL, et al. *The immunology of type 1 diabetes*. Nat Rev Immunol. 2024; 24(6): 435–51. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00985-4>.
22. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. *Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association*. Diabetes Care. 2015; 38(10): 1964–74. <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, Stadium 2, ≥ 8 Jahre) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A26-11; Stand: 12.05.2026, IQWiG-Berichte – Nr. 2236* [online]. 2026 [Zugriff: 15.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9585/2026-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Teplizumab_D-1295.pdf.
24. James S, Maniam J, Cheung P-T, et al. *Epidemiology and phenotypes of diabetes in children and adolescents in non-European-origin populations in or from Western Pacific region*. World J Clin Pediatr. 2022; 11(2): 173–95. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v11.i2.173>.
25. Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. *Clinical Impact of Residual C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes on Glycemia and Microvascular Complications*. Diabetes Care. 2021; 44(2): 390–8. <https://doi.org/10.2337/dc20-0567>.
26. Kakleas K, Kandyla B, Karayianni C, Karavanaki K. *Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Diabetes Metab. 2009; 35(5): 339–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2009.05.002>.
27. Karakus KE, Chesshir L, Walker S, et al. *Teplizumab treatment for stage 2 type 1 diabetes: a real-world evaluation of metabolic and immunological outcomes*. Diabetologia. 2026; 69(5): 1164–75. <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06646-6>.
28. Karges B, Rosenbauer J, Stahl-Pehe A, et al. *Hybrid closed-loop insulin therapy and risk of severe hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis in young people (aged 2-20 years) with type 1 diabetes: a population-based study*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025; 13(2): 88–96. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00284-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00284-5).
29. Krischer JP, Liu X, Lernmark Å, et al. *The Influence of Type 1 Diabetes Genetic Susceptibility Regions, Age, Sex, and Family History on the Progression From Multiple*

- Autoantibodies to Type 1 Diabetes: A TEDDY Study Report*. Diabetes. 2017; 66(12): 3122–9. <https://doi.org/10.2337/db17-0261>.
30. Krischer JP, Liu X, Lernmark Å, et al. *Characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before vs after 6 years of age in the TEDDY cohort study*. Diabetologia. 2021; 64(10): 2247–57. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05514-3>.
 31. Kuhn C, Weiner HL. *Therapeutic anti-CD3 monoclonal antibodies: from bench to bedside*. Immunotherapy. 2016; 8(8): 889–906. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0049>.
 32. Lachin JM, McGee P, Palmer JP. *Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial*. Diabetes. 2014; 63(2): 739–48. <https://doi.org/10.2337/db13-0881>.
 33. Lachin JM, Nathan DM. *Understanding Metabolic Memory: The Prolonged Influence of Glycemia During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Future Risks of Complications During the Study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)*. Diabetes Care. 2021; 44(10): 2216–24. <https://doi.org/10.2337/dc20-3097>.
 34. Law GU, Walsh J, Queralt V, Nouwen A. *Adolescent and parent diabetes distress in type 1 diabetes: the role of self-efficacy, perceived consequences, family responsibility and adolescent-parent discrepancies*. J Psychosom Res. 2013; 74(4): 334–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.12.009>.
 35. Mahieu A, Alsaleh AJO, Clemmet T, et al. *The Estimation of the Prevalent Presymptomatic Type 1 Diabetes Population in Germany Using a Patient Funnel Model* [online]. 2025 [Zugriff: 13.01.2026]. URL: https://www.ispor.org/docs/default-source/cti-meeting-21305-documents/8cb4b23f-9092-4a91-b19c-becabdc324df.pdf?sfvrsn=e4a1fab_0.
 36. Masharani UB, Becker J. *Teplizumab therapy for type 1 diabetes*. Expert Opin Biol Ther. 2010; 10(3): 459–65. <https://doi.org/10.1517/14712591003598843>.
 37. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. *Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005)*. Arch Intern Med. 2009; 169(14): 1307–16. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.193>.
 38. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RIG, et al. *Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes*. Diabet Med. 2013; 30(7): 767–77. <https://doi.org/10.1111/dme.12245>.
 39. Provention Bio, Inc. *Clinical Study Protocol - Study TN-10. Anti-CD3 MAB (Teplizumab) for prevention of diabetes in relatives at-risk for type 1 diabetes mellitus. Document version: 25 June 2014*. 2014.
 40. Provention Bio, Inc. *Clinical Study Report - Study TN-10. Anti-CD3 MAB (Teplizumab) for prevention of diabetes in relatives at-risk for type 1 diabetes mellitus. Final version 1.0. Release date of report: 03 September 2020*. 2020.
 41. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, et al. *Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes*. N Engl J Med. 2023; 389(23): 2151–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308743>.
 42. Rechenberg K, Koerner Ms R. *General Anxiety, Diabetes-Specific Anxiety, and Quality of Life in Adolescents With Type 1 Diabetes*. Sci Diabetes Self Manag Care. 2022; 48(6): 469–75. <https://doi.org/10.1177/26350106221125689>.
 43. Sanofi Group. *2.7.4 Summary of Clinical Safety (Delay the Onset and the Progression of Stage 3 T1D). Teplizumab (SAR446681)*. 2024.

44. Sanofi Group. *Post-hoc Analysis on Lymphopenia (TN-10 study), Data on file.* 2025.
45. Sanofi Group. *Time-to-event TEAE / PT / SOC analyses on Safety population (TN-10 study), Data on file.* 2026.
46. 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>.
47. Sosenko JM, Skyler JS, Herold KC, Palmer JP. *The metabolic progression to type 1 diabetes as indicated by serial oral glucose tolerance testing in the Diabetes Prevention Trial-type 1.* Diabetes. 2012; 61(6): 1331–7. <https://doi.org/10.2337/db11-1660>.
48. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. *Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial.* Diabetes Care. 2003; 26(3): 832–6. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.832>.
49. Subramanian S, Khan F, Hirsch IB. *New advances in type 1 diabetes.* BMJ. 2024; 384(n. a.): e075681. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075681>.
50. Sussman M, Benner J, Haller MJ, et al. *Estimated Lifetime Economic Burden of Type 1 Diabetes.* Diabetes Technol Ther. 2020; 22(2): 121–30. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0398>.
51. Tooley JE, Vudattu N, Choi J, et al. *Changes in T-cell subsets identify responders to FcR-nonbinding anti-CD3 mAb (teplizumab) in patients with type 1 diabetes.* Eur J Immunol. 2016; 46(1): 230–41. <https://doi.org/10.1002/eji.201545708>.
52. Voss MG, Cuthbertson DD, Cleves MM, et al. *Time to Peak Glucose and Peak C-Peptide During the Progression to Type 1 Diabetes in the Diabetes Prevention Trial and TrialNet Cohorts.* Diabetes Care. 2021; 44(10): 2329–36. <https://doi.org/10.2337/dc21-0226>.
53. Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F, et al. *Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening.* Diabetologia. 2022; 65(12): 2121–31. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05780-9>.
54. Winkler C, Friedl N, Abt R, et al. *Screening Children for Early-Stage Type 1 Diabetes.* JAMA. 2026. <https://doi.org/10.1001/jama.2026.6085>.
55. Young-Hyman D, Groot M de, Hill-Briggs F, et al. *Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association.* Diabetes Care. 2016; 39(12): 2126–40. <https://doi.org/10.2337/dc16-2053>.
56. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. *Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children.* JAMA. 2013; 309(23): 2473–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285>.
57. Ziegler AG. *Kaplan-Meier-Plot zur Progression in der Fr1da-Kohorte von Stadium 1 zu Stadium 3 sowie von Stadium 2 zu Stadium 3, Data on file.* 2025.

5.2 Stellungnahme: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)

Datum	03.06.2026
Stellungnahme zu	Wirkstoff Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, ≥ 8 Jahre)
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stand 2025 sind etwa 340.000 Menschen in Deutschland an Typ-1-Diabetes (T1D) erkrankt. Davon sind rund 37.000 Kinder und Jugendliche (bis zum Alter von 20 Jahren). Jährlich erkranken etwa 4.000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren neu an T1D. Die Neuerkrankungsrate um 2,9% pro Jahr [1]. Hintergrund Leonard Thompson war ein 14-Jahre alter Junge, der als erster Patient mit T1D im Jahr 1922 Insulin erhielt. Damit gab es eine Rettung für bis dahin immer dem Tod geweihten Menschen. Patienten mit T1D erlitten ein Siechtum zwischen dauerndem Hunger und geringer Nahrungszufuhr, um eine Ketoazidose zu vermeiden, aber auch keine Hyperglykämien zu forcieren. Durch die Gabe von Insulin konnten die betroffenen Kinder weiterleben und erwachsen werden. Sehr schnell forderte der internationale Vater der klinischen Diabetologie Elliott P. Joslin aus Boston von der Harvard Medical School, dass die Patienten	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Hintergrundinformationen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
am besten lernen, die Dosierung von Insulin bedarfsgerecht selbst zu bestimmen und die Therapie durchzuführen. Schnell wurde klar, dass die Qualität der Stoffwechseleinstellung bzw. Blutzuckerkontrolle bei Menschen mit T1D mit der Prävalenz und Inzidenz mikro- und makrovaskulären Komplikationen sowie weiter Komorbiditäten assoziiert sein kann. Daher entschied in den 80iger Jahren das National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) der National Institutes of Health, eine prospektive Interventionsstudie durchzuführen. Dieser Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) sollte klären, ob eine intensivierte Insulintherapie (IIT), die mit einer besseren Blutzuckereinstellung einhergeht, die Inzidenz und Progression mikrovaskulärer Komplikationen, d.h. Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie sowie später auch in der Nachbeobachtung die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren kann. Die DCCT-Studie wurde zwischen 1982-1993 an 1441 Patienten durchgeführt und über Jahrzehnte nachbeobachtet [2]. Die Studie zeigte bahnbrechend, dass	

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine IIT das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen halbiert. Das war die Geburt der modernen Insulintherapie zur Vermeidung von Komplikationen bei T1D. Derzeit bestimmen u.a. drei wesentliche Entwicklungen die klinische Forschung, um das Leben der Menschen mit T1D zu verbessern und zu verlängern: a) eine Optimierung und Automatisierung der Glukose-Kontrolle und Insulin-Applikation, b) Evaluierung von Medikamenten, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes Blutzucker-unabhängig die kardio-renale Prognose verbessern sowie c) die Kernfrage, ob man den Autoimmun-Prozess, der zum Verlust der Beta-Zellen und damit Insulinsekretion führt, frühzeitig aufhalten oder sogar eines Tages verhindern kann. Vor diesem Hintergrund, also im Bewusstsein, dass die beste Behandlung von Menschen mit T1D wäre, dass die Erkrankung sich gar	

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht erst manifestiert, stellt für uns das Molekül Teplizumab und die Studie TN-10 einen Meilenstein für die Diabetologie dar. Die Ergebnisse könnten zudem auch eine „Blaupause“ zur Verhinderung anderer endokriner Autoimmunerkrankungen sein. In diesem Sinne weisen wir explizit auf das kürzlich erstellte Positionspapier der DDG zum Fahren nach Menschen mit einem hohen Risiko, einen Diabetes zeitnah zu manifestieren, hin [1]. Teplizumab Um die Bedeutung von Teplizumab medizinisch zu verstehen, fassen wir kurz die Entstehung des T1D zusammen [siehe auch 3]. T1D ist eine Autoimmunerkrankung, die zur Funktionsbeeinträchtigung und Zerstörung der insulin-produzierenden Beta-Zellen des endokrinen Pankreas führt. Damit entsteht chronisch fortschreitend ein absoluter Insulin-Mangel, der ohne Insulin-Supplementierung zum Tode führt. Bei der Entstehung ist der Nachweis von Antikörpern gegen Inselzellantigene ein früher Marker für die Immunaktivierung. Die	Die Ausführungen zur Entstehung von Teplizumab werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Antikörper selbst sind aber nicht an der Beta-Zellzerstörung beteiligt, sondern u.a. spielt eine T-Zell-vermittelte Schädigung der Beta-Zellen eine entscheidende Rolle. Sogenannte autoreaktive T-Zellen können in das endokrine Pankreas (Langerhans'sche Inseln) eindringen und direkt zu einer Zerstörung der Insulin-produzierenden Beta-Zellen führen. Dabei ist es wichtig, zu verstehen, dass diese Prozesse in der frühen Phase der autoimmunen Entwicklung der Erkrankung stattfinden, also lange bevor sich eine Hyperglykämie manifestiert. In diesem Sinne unterscheiden wir heute drei Stadien bei der Entwicklung eines T1D (siehe Abb. 1, entnommen aus [1]). Stadium 1 hat Antikörper, aber keine erhöhten Blutzuckerwerte. Stadium 2 hat Antikörper und gering erhöhte Blutzuckerwerte. Stadium 3 entspricht der klinischen Manifestation eines T1D mit Antikörpern, Hyperglykämie und Insulin-Abhängigkeit.	

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

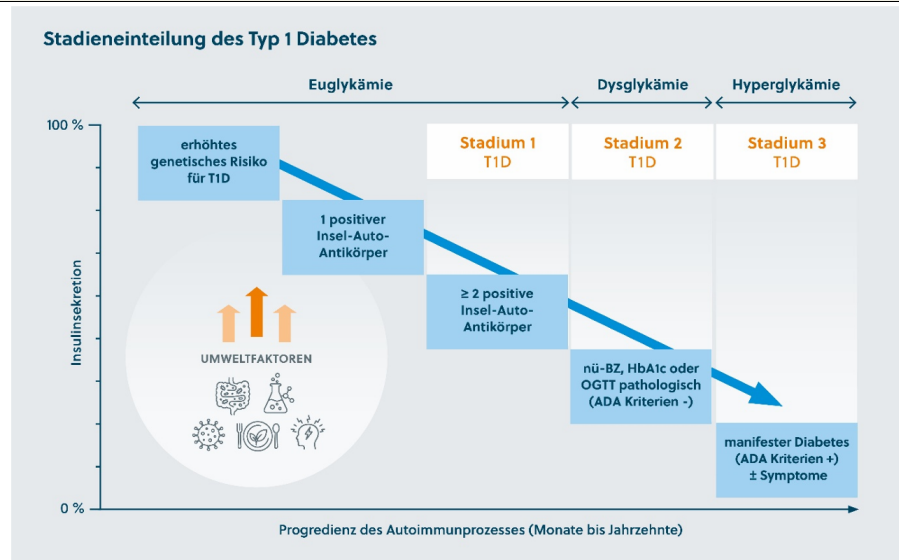


Abbildung 1: Stadieneinteilung des Typ-1-Diabetes (T1D), *DDG 2026

Dysglykämie im Stadium 2 des T1D ist definiert als: Nüchtern Glukose 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) oder 2-Stunden OGTT 7,8-11,0 mmol/l (140-199 mg/dl) oder HbA1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) oder HbA1c-Anstieg $\geq 10\%$ [4], ADA-Kriterien [3] für die Diagnose Diabetes mellitus sind erfüllt (ADA-Kriterien +) oder nicht erfüllt (ADA-Kriterien -).

Teplizumab führt auf sehr komplexe Weise dazu, dass diese autoreaktiven T-Zellen sich in ihrer Funktion und Invasion der Inseln und damit in ihrer zytotoxischen Wirkung für die Beta-Zellen abschwächen.

Dies führte zur Durchführung einer Reihe von klinischen Studien mit Teplizumab bzw anderen anti-CD3 monoklonalen Antikörpern bei

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kindern und Jugendlichen im Alter von 8-18 Jahre kurz nach Manifestation eines T1D im Stadium 3 [4-10]. In einer dieser randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studien wurde der Effekt von Teplizumab im Vergleich zu Plazebo auf den Erhalt der noch verbliebenen Beta-Zellen sowie klinischer Endpunkte durch zwei 12-tägige Behandlungszyklen untersucht. Die mit Teplizumab behandelten Patienten (n=217) wiesen u.a. in Woche 78 signifikant höhere stimulierte C-Peptid-Spiegel, als Parameter für Beta-Zell Masse und Funktionalität, auf, als die Patienten, die Placebo erhielten (n=111) [4]. Die Ergebnisse der ersten Anwendungen von Teplizumab veranlassten die TrialNet Study Group im Jahre 2011 eine internationale klinische Prüfung zu initiieren (TN10), die den Effekt einer Verzögerung der Diabetesprogression zum Stadium 3 bei Menschen mit Stadium 2 des T1D untersuchen sollte. TrialNet ist ein internationales, durch das National Institute of Health der U.S.A (NIH) finanziertes	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Forschungsnetzwerk (u. a. NIDDK, NIAID, NICHD) mit zusätzlicher Unterstützung durch die Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF). Studie TN-10 Es wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase 2 mit Teplizumab durchgeführt, an der Angehörige ersten und zweiten Grades von Menschen mit T1D teilnahmen, die selbst nicht an Diabetes litten, jedoch ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinischen Erkrankung aufwiesen [11]. Die Patienten wurden randomisiert einer einmaligen 14-tägigen Behandlung mit Teplizumab oder Placebo zugewiesen, Die Nachbeobachtung hinsichtlich des Fortschreitens zur klinischen Manifestation eines T1D Stadium 3 erfolgte mittels oraler Glukosetoleranztests in Abständen von 6 Monaten.	<u>Studie TN-10</u> Die randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie TN-10 untersucht den Vergleich von Teplizumab gegenüber Placebo. In die Studie wurden Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren eingeschlossen, die sich zu Beginn der Studie im Stadium 2 des Diabetes mellitus Typ 1 befanden. Die Patientinnen und Patienten, die an der Studie TN-10 teilnahmen, waren zuvor in einer Studienkohorte von einer Screening- und Überwachungsstudie zur Identifikation von Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Studie TN-01: TrialNet Pathway To Prevention Study). Gemäß Einschlusskriterien mussten alle der an der Studie TN-10 teilnehmenden Erwachsenen und Kinder mit mindestens einer Person verwandt sein, die an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt war, und zudem eine abnorme Glukosetoleranz aufweisen. Diese war definiert als: NPG¹ zwischen ≥ 110 mg/dl und < 126 mg/dl oder einen 2h-PG² zwischen ≥ 140 mg/dl und < 200 mg/dl oder als ein 30-, 60- oder 90-Minuten-Wert nach oGTT³ ≥ 200 mg/dl. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten mindestens zwei diabetesassoziierte Autoantikörper aufweisen, die bei zwei unabhängigen Messungen bestätigt wurden.⁴

¹ NPG: Nüchternplasmaglukosespiegel

² 2h-PG: 2-Stunden-Plasmaglukosewert

³ oGTT: oraler Glukosetoleranztest

⁴ 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 Inselzell-Antikörper (ICA).

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es wurden 76 Teilnehmer ($72\% \leq 18$ Jahre) randomisiert, 44 in die Teplizumab-Gruppe und 32 in die Placebo-Gruppe. Die mediane Zeit bis zur Diagnose von T1D betrug 48,4 Monate in der Teplizumab-Gruppe und 24,4 Monate in der Placebo-Gruppe; die Erkrankung wurde bei 19 (43%) der Teilnehmer, die Teplizumab erhielten, und bei 23 (72%) derjenigen, die Placebo erhielten, diagnostiziert. Die mittlere Hazard-Ratio für die Diagnose von T1D (Teplizumab vs. Placebo) betrug damit 0,41. Die annualisierten Diabetes-Diagnoseraten betrugen 14,9% pro Jahr in der Teplizumab-Gruppe und 35,9% pro Jahr in der Placebo-Gruppe. Es traten bekannte bzw. damit erwartete unerwünschte Ereignisse wie Hautausschlag und vorübergehende Lymphopenie auf.	Personen mit klinisch manifestem Diabetes mellitus Typ 1 waren von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 76 Personen im Alter von 8 bis maximal 49,5 Jahren in die Studie TN-10 eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Teplizumab (N = 44) oder Placebo (N = 32) randomisiert zugeteilt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: IQWiG Dossierbewertung A26-11: Zusammenfassung und Kritikpunkte Bei fehlenden Daten zur Mortalität und Lebensqualität hat das IQWiG eine neutrale Beurteilung zum Endpunkt Morbidität und einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Teplizumab im Vergleich zur Vergleichstherapie, d.h. beobachtendes Abwarten, gesehen. Zudem gab es Anmerkungen zu möglichen Limitationen der Studie, z.B. zur Studienpopulation, den Diagnosekriterien und einer Unsicherheit bzgl. der Dosierung.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Zu diesen Punkten nehmen wir im Folgenden Stellung:</u> Beim Punkt der „Morbidity“ hat das IQWiG folgende drei Punkte aufgeführt: 1. Die Beobachtungsdauer sei zu kurz, um zu untersuchen, ob das Auftreten eines T1D durch Teplizumab gänzlich verhindert werden könnte. 2. Es wäre zudem unklar, inwieweit durch die beobachtete Verzögerung der Langzeitverlauf der Erkrankung (insbesondere das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen) positiv beeinflusst wird.	

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Auswirkungen der Verzögerung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik wurden nicht erfasst. Vorgeschlagene Änderung: <u>Ad 1) Beobachtungsdauer sei zu kurz</u> Das primäre Ziel der Studie war nicht, die Manifestation gänzlich zu verhindern. Die Manifestation eines T1D, wie oben skizziert, ist ein sehr komplexer und multifaktorieller Prozess. Wir erwarten auch nicht durch ein einzelnes therapeutisches Molekül z.B. die vollständige Verhinderung eines Myokardinfarktes. Zudem wurde in der Studie nur einmal für 14 Tage behandelt, bei der Studie nach	In der Studie TN-10 wurde die Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 (Stadium 3) als primärer Endpunkt der Kategorie Morbidität erhoben. Als sekundäre Endpunkte wurden Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erhoben. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erfasst. Für alle erhobenen Endpunkte wurden die Patientinnen und Patienten bis zum Erreichen des primären Endpunkts oder bis zum Studienende nachbeobachtet. Als Studienende wurde der Zeitpunkt festgelegt, an dem bei 40 Personen in der Studie der manifeste Diabetes mellitus Typ 1 diagnostiziert wurde (primärer Endpunkt).

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Manifestation des T1D wurde mit zweimal 12 Tagen behandelt. Dies war also eine eher kurze und „milde“ Intervention. Umso eindrucksvoller ist dann eine Verzögerung im Median um ca. zwei Jahre. <u>Ad 2) Inwieweit wird durch die beobachtete Verzögerung der Langzeitverlauf der Erkrankung positiv beeinflusst.</u> Da bekanntermaßen mikrovaskuläre Komplikationen bei T1D sehr eng mit der Höhe der Blutzuckerspiegel und Dauer der Krankheit assoziiert sind, kann man medizinisch davon ausgehen, dass zwei Jahre Verzögerung der Manifestation das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen reduziert. Eindrucksvoll und wahrscheinlich nicht so bekannt, ist der Effekt des Manifestationsalters (korrigiert für Diabetesdauer!) auf das	<i>Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1</i> Insgesamt liegen keine Auswertungen für die einzelnen definierten Kriterien des primären Endpunkts vor, so dass unklar ist, bei wie vielen Personen akute metabolische Dekompensationen bzw. diabetische Ketoazidosen gemäß dem ersten Kriterium der Diabetes-Manifestation zu verzeichnen waren. Zudem wurden aufgrund der Tatsache, dass die Studie für die jeweiligen Personen grundsätzlich endete, die einen manifesten Diabetes mellitus Typ 1 aufwiesen, diabetische Ketoazidosen nicht bis zum tatsächlichen Ende der Studie erhoben. Des Weiteren ist unklar, in welchem zeitlichen Zusammenhang die Diabetes-Symptome mit einem zufällig gemessenen erhöhten Plasmaglukosewert standen. Aus diesem Grund ist eine Betrachtung der klinischen Symptome des manifesten Diabetes mellitus Typ 1 als eigenständiger Endpunkt nicht möglich.

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	makrovaskuläre Risiko und die Sterblichkeit. Daher werden die entsprechende Untersuchung und Daten aus dem nationalen Diabetesregister von Schweden etwas ausführlicher beschrieben [12]. In einer landesweiten, registerbasierten Kohortenstudie mit Personen mit T1D aus dem schwedischen nationalen Diabetesregister und einer passenden Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung wurde das erhöhte Risiko für Sterblichkeit, kardiovaskuläre Mortalität, nicht-kardiovaskuläre Mortalität, akuten Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Erkrankungen (ein Kombinationsindex aus akutem Myokardinfarkt und Schlaganfall), koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern abgeschätzt. Die betroffenen Menschen hatten im Mittel ein	Trotz der genannten Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem primären Endpunkt stellt die erstmalige Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 – und damit das Fortschreiten der Erkrankung in das Stadium 3, die mit den typischen klinischen Symptomen des Diabetes und der Notwendigkeit einer dauerhaften Insulintherapie einhergeht – grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Für den primären Endpunkt in der Operationalisierung „Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab gegenüber Placebo. Im Median zeigte sich eine Verzögerung des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 von zwei Jahren durch Teplizumab im Vergleich zu Placebo. Allerdings zeigen die Daten der Ereigniszeitanalysen, dass eine deutliche Häufung an Ereignissen hinsichtlich der erstmaligen Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 bereits im Zeitraum von 3 bis 9 Monaten nach Studienbeginn nur bei Personen im Placeboarm auftrat – nicht jedoch bei den Personen, die Teplizumab erhielten. Auch im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde die hohe Anzahl an <u>frühen</u> Ereignissen der Diabetes-Manifestation im Placeboarm, die im Widerspruch zum erwarteten

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensalter von 29 Jahre und es wurde ein Beobachtungszeitraum für die aufgeführten Endpunkte von 10 Jahren gewählt. Personen mit T1D wurden entsprechend des Alters bei der Diagnose(!) in fünf Gruppen eingeteilt: 0–10 Jahre, 11–15 Jahre, 16–20 Jahre, 21–25 Jahre und 26–30 Jahre. Für diese Studie wurden 27.195 Personen mit T1D und 135.178 passende Kontrollpersonen ausgewählt. 959 Personen mit T1D und 1501 Kontrollpersonen starben während der Nachbeobachtungszeit (die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 10 Jahre). Patienten, die im Alter von 0 bis 10 Jahren an T1D erkrankten, wiesen Hazard Ratios bzw. relative Risiken von 4,11 für die Sterblichkeit, 7,38 für die kardiovaskuläre Mortalität, 3,96 für die nicht-kardiovaskuläre	natürlichen Verlauf der Erkrankung stehen, als Kritikpunkt adressiert.⁵

⁵ Teizeild: EPAR - Scientific conclusion - Divergent positions of CHMP
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/teizeild-epar-scientific-conclusion-divergent-positions-chmp_en.pdf

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mortalität, 11,44 für kardiovaskuläre Erkrankungen, 30,50 für koronare Herzkrankheit, 30,95 für den akuten Myokardinfarkt, 6,45 für den Schlaganfall, 12,90 für Herzinsuffizienz und 1,17 für Vorhofflimmern auf. Die entsprechenden Hazard Ratios für Personen, die im Alter von 26–30 Jahren an T1D erkrankten, betrugen hingegen 2,83 für die Gesamtmortalität, 3,64 für die kardiovaskuläre Mortalität, 2,78 für nicht kardiovaskuläre Mortalität, 3,85 für kardiovaskuläre Erkrankungen, 6,08 für koronare Herzkrankheit, 5,77 für akuten Myokardinfarkt, 3,22 für Schlaganfall, 5,07 für Herzinsuffizienz und 1,18 (0,79–1,77) für Vorhofflimmern; somit unterschied sich das zusätzliche Risiko je nach Diagnose-Altersgruppe um das bis zu Fünffache. Betrachtet man beispielsweise das – für die Diabetesdauer adjustierte – relative Risiko für einen Myokardinfarkt, so betrug	In der Gesamtbetrachtung ergibt sich aufgrund des gezeigten Vorteils von Teplizumab im Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 ein Zusatznutzen. Aufgrund von methodischen

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieses bei Manifestation des Typ-1-Diabetes vor dem 10. Lebensjahr 30,95, verglichen mit 17,29 bei Manifestation zwischen dem 11. und 15. Lebensjahr bzw. 9,63 bei Manifestation zwischen dem 16. und 20. Lebensjahr. Daher gilt, das Manifestationsalter bestimmt das kardiovaskuläre Risiko im Erwachsenenalter. Eine Verzögerung von 2 Jahren hat auf Grundlage dieser Studie und Daten einen deutlichen Effekt auf die Verminderung des kardiovaskulären Risikos. <u>Ad 3) Auswirkungen der Verzögerung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik wurden nicht erfasst.</u> Zu Recht wird festgestellt, dass hierzu keine Daten vom pU vorgelegt worden sind. Da die Vergleichstherapie aber Abwarten ist, gibt es viele Stimmen von Betroffenen, die darlegen können, was	Limitationen der Studie hinsichtlich der begrenzten Anzahl an untersuchten Personen und einer ungleichmäßigen Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen sowie unter Berücksichtigung der Tatsache, dass nur im Vergleichsarm eine hohe Anzahl an frühen Ereignissen für den manifesten Diabetes mellitus Typ 1 aufgetreten sind und dies nicht dem erwarteten natürlich Verlauf entspricht, lässt sich das Ausmaß des Vorteils jedoch nicht quantifizieren. Zudem ist ein Nachteil für den Endpunkt schwere UE zu berücksichtigen. Im Ergebnis wird für Teplizumab zur Verzögerung des Fortschreitens des Diabetes mellitus Typ 1 in das Stadium 3 gegenüber beobachtetem Abwarten ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. <u>Lebensqualität</u> In der Studie TN-10 wurden keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine zwei Jahre spätere Manifestation für sie in unterschiedlichen Lebensphasen bedeutet hätte. Entsprechend lassen wir beispielhaft eine Stimme zu Wort kommen. Diese Person ist erwachsen und hat den T1D im Kindealter manifestiert. Was hätte ein zwei Jahre verzögerter bzw. späterer Ausbruch für diese Person bedeutet (Zitat/kursiv): <i>Kindesalter: „Wäre die Erkrankung erst zwei Jahre später aufgetreten, hätte ich in meiner frühen Kindheit mehr unbeschwerte Jahre ohne häufige Zuckerkontrollen und Insulin-Injektionen durch meine Eltern erlebt. Dann hätte ich länger ungehindert spielen, toben und Schlafenszeiten genießen können, ohne ständig über Blutzuckerwerte nachzudenken. Diese zusätzlichen zwei Jahre ohne Krankheit hätten meiner Entwicklung und unserem familiären Alltag deutlich weniger Belastung und Unsicherheit beschert.“</i>	Weitere Daten zu anderen patientenrelevanten Endpunkten wie metabolische Dekompensation bzw. diabetische Ketoazidosen und klinische Symptome liegen zudem nicht vor. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

[illegible]

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Leistungsfähigkeit und meiner Flexibilität am Arbeitsplatz gutgetan. Diese zusätzlichen zwei Jahre ohne chronische Erkrankung hätten mir mehr inneren Halt und finanzielle Sicherheit gegeben, bevor ich mich auf die lebenslange Diabetes-Therapie einstellen musste. Eventuell hätte dies auch Einfluss auf eine frühere Familienplanung gehabt.“</i> Daher gehen wir, die Menschen mit Diabetes betreuen und begleiten, davon aus, dass eine Verzögerung von zwei Jahren für die Manifestation für viele betroffene Menschen ein „Segen“ wäre.	
	Anmerkung: Nebenwirkungen In Bezug auf die Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen besteht laut IQWiG nur für den Endpunkt schwere UEs ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Teplizumab. Bei Abbruch wegen UEs, Infektionen oder	<u>Nebenwirkungen</u> In der Studie TN-10 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) von Studienbeginn bis zum Erreichen der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 oder bis Studienende erhoben. Aufgrund der häufigeren und früheren Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleichsarm ergeben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiten. Die vorgelegten Auswertungen zum relativen Risiko (RR) aus dem Dossier sind aus diesem Grund nicht geeignet (davon ausgenommen ist der Endpunkt Abbruch wegen UE);

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwerwiegende Infektionen lagen keine Unterschiede zwischen Teplizumab und Plazebo vor. In Bezug auf die Verträglichkeit berichtet die Publikation, dass die Behandlung mit Teplizumab zwar mit Nebenwirkungen verbunden war, d.h. die Lymphozytenzahl sank am 5. Tag auf einen Tiefstwert und insgesamt 15 der 20 Ereignisse des Grades 3 in der Teplizumab-Gruppe betrafen eine Lymphopenie während der ersten 30 Tage nach der Verabreichung. Die Lymphopenie erholte sich bis zum Tag 45 bei allen Teilnehmern bis auf einen; bei diesem Teilnehmer normalisierten sich die Lymphozytenwerte am Tag 105 wieder. Die Infektionsraten waren in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Vorgeschlagene Änderung:	vorliegend werden daher die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten berücksichtigt. Da die Behandlung in beiden Studienarmen jeweils 14 Tage betrug, konnten Abbrüche wegen UE nur in diesem Zeitraum auftreten. Für diesen Endpunkt werden die Daten aus dem Dossier berücksichtigt. <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> Für die Gesamtrate der SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</i> In der Studie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE. <i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i> Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Teplizumab im Vergleich zu Placebo. <i>Spezifische UE</i>

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Deswegen besteht aus unserer Sicht kein „höherer“ (IQWiG), sondern allenfalls ein „geringer“ Schaden (Lymphopenie) durch die Behandlung, der scheinbar bei allen Patienten vorübergehend ist und nicht mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden war. In diesem Zusammenhang ist zudem anzumerken, dass die PROTECT-Studie [4] im Zeitraum von 2019 bis 2023 und damit während der COVID-19-Pandemie durchgeführt wurde. Ein Teil der Studienteilnehmer erlitt während der Studienlaufzeit eine Infektion mit SARS-CoV-2. Aus den Studiendaten ergeben sich keine Hinweise auf einen schweren oder komplikationsbehafteten Verlauf; die Infektionen verliefen überwiegend unauffällig.	<i>Infektionen (UE), schwerwiegende Infektionen (SUE)</i> Im Detail zeigt sich für die Endpunkte Infektionen (UE) und schwerwiegende Infektionen (SUE) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Schwere Lymphopenie (UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)</i> Im Detail zeigt sich für die Endpunkte schwere Lymphopenie (UE) (CTCAE Grad ≥ 3) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Teplizumab im Vergleich zu Placebo.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Limitationen der Studie TN-10 Bei den Limitationen der Studie aus Sicht des IQWiG werden drei Punkte aufgeführt: 1. Einschränkung der Studienpopulation auf Personen mit T1D im Stadium 2 mit familiärer Vorbelastung 2. Abweichende Diagnosekriterien des T1D Stadium 2 3. Unsicherheiten bei der Dosierung von Teplizumab <u>Ad 1) Einschränkung der Studienpopulation</u> Das IQWiG weist daraufhin, dass das zugelassene Anwendungsgebiet von Teplizumab alle Patientinnen und Patienten ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2 unabhängig von familiärer	<u>Unterschiede der Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen</u> Die Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren zum Teil zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich. Der Anteil an minderjährigen Personen war im Interventionsarm mit 66 % niedriger als im Vergleichsarm mit 81 %. Hinsichtlich der jeweils positiv getesteten diabetesassoziierten Autoantikörper für den Einschluss in die Studie gab es ebenfalls Unterschiede. Beispielsweise betrug der Anteil an Personen mit vier positiv getesteten Autoantikörper 27 % im Interventionsarm gegenüber 44 % im Vergleichsarm. Auch das Verwandtschaftsverhältnis der Patientinnen und Patienten in der Studie zu einer Person, die bereits an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt war – Geschwister bzw. Verwandtschaft zweiten Grades –, war zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich. Zudem zeigen Daten aus dem EPAR Unterschiede beim BMI: während bei den < 18-Jährigen der Median beim BMI im Teplizumab-Arm bei 18,0 lag, lag dieser im Placebo-Arm bei 21,1. Vor diesem Hintergrund kann nicht ausgeschlossen werden, dass die auf die Behandlungsarme ungleichmäßig verteilten Patientenmerkmale, insbesondere die einzelnen positiv getesteten diabetesassoziierten Autoantikörper und der BMI, einen Einfluss auf den Zeitpunkt des Auftretens des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 haben.

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorbelastung umfasst, dass aber die vom pU angenommene Manifestationsrate aus der Fr1da-Studie nicht ausreiche. Vorgeschlagene Änderung: Aus unserer Sicht sind die Einschlusskriterien sinnvollerweise so gewählt worden, dass man nach Patienten mit familiärer Vorbelastung ersten und zweiten Grades gesucht hat, um schnell und effizient rekrutieren zu können. Es gibt medizinisch im Moment überhaupt keinen Hinweis dafür, dass sich Menschen im Stadium 2 in der Progressionsrate ebenso wie in der Immunpathogenese darin unterscheiden, ob sie eine familiäre Vorbelastung haben oder nicht [13-16]. Die Progression hängt wesentlich von der Immunaktivierung und NICHT von der familiären Vorbelastung ab.	<u>Unsicherheiten in Bezug auf die Studienpopulation und Dosierung von Teplizumab</u> In der klinischen Versorgung haben die meisten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (ca. 80 %) keine Verwandten, die ebenfalls an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt sind, und damit keine familiäre Vorbelastung. Die untersuchten Personen in der Studie TN-10 hatten jedoch alle eine familiäre Vorbelastung. Es bestehen Unsicherheiten, ob von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung ausgegangen werden kann.

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Immunaktivierung geht in die Klassifikation des Stadium 2 ein [17]. <u>Ad 2) Abweichende Diagnosekriterien des Diabetes mellitus Typ 1 Stadium 2</u> Das IQWiG stellt fest, dass die Einschlusskriterien in der Studie TN-10 zur Diagnose des T1D Stadium 2 teilweise von denen der S3-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) abweichen würde. Die Kriterien zur Dysglykämie sind erst kürzlich allmählich vereinheitlicht worden. Die angesprochene S3-Leitlinie der DDG von 2023 bezieht sich hierbei auf die Kriterien der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) von 2017; die Empfehlungen der ADA 2026 (siehe Abbildung der ADA, aus [18]) sind mit dem	Hinsichtlich der Einschlusskriterien bezogen auf den Nachweis der abnormen Glukosetoleranz ist der vorgegebene 30-, 60- und 90-Minuten-Wert nach oGTT nicht leitlinienkonform. Gemäß WHO-Richtlinien wird der 2-Stunden-Plasmaglukosewert nach einem oGTT betrachtet (dieser wurde in der Studie ebenfalls herangezogen); die Plasmaglukosewerte nach 0, 60 und 90 Minuten sollten jedoch nicht zur Diagnose einer abnormalen Glukosetoleranz herangezogen werden. Es ist unklar, wie viele Personen über dieses nicht empfohlene Diagnosekriterium eingeschlossen wurden.

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienprotokoll vereinbar (siehe Ergänzungen in der Fußnote zu 30-,60- und 90-Minutenwerte). Vorgeschlagene Änderung: Einschlußkriterien direkt aus der Studie: Teilnahmeberechtigt waren nicht-diabetische Angehörige von Patienten mit T1D, die zum Zeitpunkt der Randomisierung mindestens 8 Jahre alt waren und ein hohes Risiko für die Entwicklung eines klinischen Diabetes aufwiesen. Bei den Teilnehmern mussten zudem in zwei Proben, die innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung entnommen worden waren, zwei oder mehr diabetesbezogene Autoantikörper nachgewiesen worden sein. Zudem mussten die Teilnehmer während eines oralen Glukosetoleranztests Anzeichen einer Dysglykämie aufweisen, wobei Dysglykämie als Nüchternblutzuckerwert von 110 mg/dl bis 125 mg/dl (6,1 bis 6,9	

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mmol/l), ein 2-Stunden-Postprandial-Plasmaglukosewert von mindestens 140 mg/dl (7,8 mmol/l) und unter 200 mg/dl (11,1 mmol/l) oder einen Zwischen-Glukosespiegel 30, 60 oder 90 Minuten nach der Mahlzeit von mehr als 200 mg/dl bei zwei Gelegenheiten innerhalb von 52 Tagen vor der Aufnahme in die Studie definiert war. Die in der Studie als Einschlusskriterien verwendeten Nüchternplasmaglukosewerte zwischen 110 mg/dl bis 125 mg/dl werden aus unserer Sicht durch die in den aktuellen ADA-Kriterien festgelegten HbA1c-Kriterien mit abgedeckt.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	Die Diagnose-Kriterien der ADA 2026 sind [18]: Table 2.4—Staging of type 1 diabetes <table><tr><th></th><th>Stage 1</th><th>Stage 2</th><th>Stage 3</th></tr><tr><td>Characteristics</td><td> • Autoimmunity • Normoglycemia • Presymptomatic </td><td> • Autoimmunity • Dysglycemia • Presymptomatic </td><td> • Autoimmunity • Overt hyperglycemia • Symptomatic </td></tr><tr><td>Diagnostic criteria</td><td> • Multiple islet autoantibodies • No IGT or IFG, normal A1C </td><td> • Islet autoantibodies (usually multiple) • Dysglycemia: ◦ IFG: FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) or ◦ IGT: 2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) or ◦ A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) or ≥10% increase in A1C </td><td> • Autoantibodies may become absent • Diabetes by standard criteria </td></tr></table> Adapted from Skyler et al. (35). FPG, fasting plasma glucose; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; 2-h PG, 2-h plasma glucose. Alternative additional stage 2 diagnostic criteria of 30-, 60-, or 90-min plasma glucose on oral glucose tolerance test ≥200 mg/dL (≥11.1 mmol/L) and confirmatory testing in those aged ≥18 years have been used in clinical trials (82). Dysglycemia can be defined by one or more criteria as outlined in the table. Daher besteht aus unserer Sicht keine klinisch relevante Diskrepanz in den Klassifikationskriterien. Anmerkung: <u>Ad 3) Unsicherheiten bei der Dosierung von Teplizumab</u>		Stage 1	Stage 2	Stage 3	Characteristics	• Autoimmunity • Normoglycemia • Presymptomatic	• Autoimmunity • Dysglycemia • Presymptomatic	• Autoimmunity • Overt hyperglycemia • Symptomatic	Diagnostic criteria	• Multiple islet autoantibodies • No IGT or IFG, normal A1C	• Islet autoantibodies (usually multiple) • Dysglycemia: ◦ IFG: FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) or ◦ IGT: 2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) or ◦ A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) or ≥10% increase in A1C	• Autoantibodies may become absent • Diabetes by standard criteria	
	Stage 1	Stage 2	Stage 3											
Characteristics	• Autoimmunity • Normoglycemia • Presymptomatic	• Autoimmunity • Dysglycemia • Presymptomatic	• Autoimmunity • Overt hyperglycemia • Symptomatic											
Diagnostic criteria	• Multiple islet autoantibodies • No IGT or IFG, normal A1C	• Islet autoantibodies (usually multiple) • Dysglycemia: ◦ IFG: FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) or ◦ IGT: 2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) or ◦ A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) or ≥10% increase in A1C	• Autoantibodies may become absent • Diabetes by standard criteria											

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG weist daraufhin, dass die verwendete Formulierung von Teplizumab, die in der Studie TN-10 verwendet wurde, sich aufgrund von Herstellerwechsel und eines damit verbundenen veränderten Herstellungsprozesses von dem zugelassenen Marktprodukt unterscheiden würde. In der Studie TN-10 sollen damit die Patientinnen und Patienten eine rund 20% geringere kumulative Teplizumab-Dosis erhalten haben. Es bleibe aufgrund fehlender vergleichender Daten unklar, ob und inwiefern die abweichende Dosierung Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte habe und eventuelle die Aussagesicherheit einschränken würde. Vorgeschlagene Änderung: Der sachliche Hinweis ist nachzuvollziehen, jedoch die eventuelle Unsicherheit zur Aussagesicherheit können wir nicht	Weitere Unsicherheiten ergeben sich aufgrund der veränderten Formulierung von Teplizumab infolge eines Herstellerwechsels, die zu einem abweichenden Dosierungsschema in der Studie TN-10 gegenüber dem letztendlich zugelassenen Arzneimittel führte (20 % geringere kumulative Teplizumab-Dosis in der Studie TN-10). Aufgrund fehlender vergleichender Daten bleibt unklar, ob und inwiefern die abweichende Dosierung Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte hat.

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nachvollziehen. Denn die klinischen beeindruckenden Ergebnisse sind sicherlich nicht geringer, bei einer vermeintlich höheren Dosierung. Hingegen gab es bei der Studie bei Menschen im Stadium 3, die mit zwei Zyklen und deutlich höheren (mindestens mehr als doppelt so hohen Teplizumab-Dosis (und sogar zwei Zyklen) behandelt wurden keine weiteren Auffälligkeiten bei der Sicherheit.	
	Anmerkung: Bisher nicht betrachteter, potentieller weiterer Nutzen Je jünger ein Kind bei Manifestation mit T1D ist, desto größer ist der Hilfsbedarf. Im Allgemeinen geht man von einer eigenverantwortlichen Therapiedurchführung ab einem Alter von 14 Jahren aus. Davor sind in vielen Situationen des Alltags geschulte	<u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teplizumab bei Erwachsenen und Kindern ab 8 Jahren im Stadium 2 des Diabetes mellitus Typ 1 zur Verzögerung des Fortschreitens in das Stadium 3 wurde die Studie TN-10 vorgelegt. Die Studie TN-10 ist eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie, die die 14-tägige Infusionsgabe von Teplizumab gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten untersuchte, die mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 verwandt waren (Patientinnen und Patienten im Stadium 2 mit familiärer Vorbelastung). Als primärer Endpunkt wurde der

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erwachsene in der Betreuung notwendig und von dem Kind zu Rate zu ziehen. Mit einer Verzögerung von 2,7 Jahren, könnte so z.B. ein Kind von 8 Jahren (untere Altersgrenze der Zulassung) mit hoher Wahrscheinlichkeit die Grundschule ohne Diabetesmanifestation abschließen. Hierdurch könnte auf die Verordnung einer Einzelfallhilfe über eine HKP-Verordnung, die aktuell aufgrund des nicht-Vorhandenseins von Schulgesundheitsfachkräften für JEDES KIND mit Diabetes einzeln mit einer eigenen Begleitung erfolgen muss, verzichtet werden (derzeitige Dauer der Verordnung während der gesamten Grundschulzeit, durchschnittlich ca. 2 Jahre): Eine individuelle Unterstützung (Pflegedienst/Schulbegleitung) erhielten 72% der Grundschüler, 81% in der ersten Klasse, 84% in der zweiten Klasse, 77% in der dritten Klasse und 55% in der vierten Klasse. In	Endpunkt „Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1“ erhoben. In der Studie TN-10 traten keine Todesfälle auf. Als einziger Endpunkt der Endpunktkategorie Morbidität wurde der Endpunkt „Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1“ erhoben. Das Fortschreiten der Erkrankung vom Stadium 2 in das Stadium 3 geht mit den typischen klinischen Symptomen des Diabetes mellitus Typ 1 einher und hat eine dauerhafte und irreversible Insulinpflichtigkeit zur Folge. Daher stellt die erstmalige Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 einen patienten-relevanten Endpunkt dar. Bei diesem Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab gegenüber Placebo; im Median wurde die Manifestation durch Teplizumab um zwei Jahre verzögert. Aufgrund methodischer Mängel bei der Erhebung dieses Endpunktes und wegen der ungleichmäßigen Verteilung der Patientencharakteristika auf die beiden Behandlungsarme, die einen Einfluss auf die Ergebnisse der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 haben könnten, ist das Ausmaß des gezeigten Vorteils von Teplizumab hinsichtlich der Verzögerung des Auftretens des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 nicht abschließend beurteilbar.

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weiterführenden Schulen lag die Zahl der begleiteten Kinder bei 3% [19]. Dies ist mit erheblichen Kosten verbunden, pro Schuljahr ca. € 30.000-50.000,- und mehr (nach TV-L S 2026, Land Bremen) [20,21]. Zusätzlicher volkswirtschaftlicher Schaden entsteht durch eine dtl. Einschränkung der elterlichen (in überwiegendem Maße mütterlicher) beruflicher Tätigkeit [22]. Insgesamt haben 15.1% der Mütter ihre Berufstätigkeit beenden müssen und 11,5% ihre Arbeitszeit verringert. Mütter von jüngeren Kindern waren besonders betroffen. Nahezu die Hälfte der Familien (46,4%) berichteten von mäßigen bis hohen Einkommensverlusten. Die Verzögerung der Erkrankung spart somit aus gesamtwirtschaftlicher Sicht Kosten ein und ermöglicht den Eltern uneingeschränkte Berufstätigkeit.	Weitere Daten zu anderen patientenrelevanten Endpunkten wie metabolische Dekompensation bzw. diabetische Ketoazidosen und klinische Symptome liegen zudem nicht vor. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Nachteil von Teplizumab gegenüber Placebo. Im Detail liegt bei den spezifischen UE schwere Lymphopenie und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes jeweils ein Nachteil von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich aufgrund des gezeigten Vorteils von Teplizumab im Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 ein Zusatznutzen. Aufgrund von methodischen Limitationen der Studie hinsichtlich der begrenzten Anzahl an untersuchten Personen und einer ungleichmäßigen Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen sowie unter Berücksichtigung der Tatsache, dass nur im Vergleichsarm eine hohe Anzahl an frühen Ereignissen für den manifesten Diabetes mellitus Typ 1 aufgetreten sind und dies nicht dem erwarteten natürlich Verlauf entspricht, lässt sich das Ausmaß des

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dies hat sich in den vergangenen 10 Jahren trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten (AID-Systeme) nicht geändert [23]. Moderne Diabetestechnologie verbessert die Stoffwechsellage, die Lebensqualität mit Diabetes aber nicht [24]. Die Erkrankung des Kindes führt bei den Eltern zu erhöhten Stresslevel, Angst und depressiver Entwicklung [25]. Je jünger das Kind erkrankt, umso ausgeprägter sind die Auswirkungen auf die Familien. Der negative Einfluss durch die Diabeteserkrankung auf die neurokognitive Entwicklung und Gehirnreifung kann durch die Vermeidung von Hyperglykämie [26] vermieden werden. Ein früher Krankheitsbeginn birgt messbare Risiken für neurokognitive Defizite. Eine Verschiebung um zwei Jahre schützt somit die Gehirnentwicklung.	Vorteils jedoch nicht quantifizieren. Zudem ist ein Nachteil für den Endpunkt schwere UE zu berücksichtigen. Im Ergebnis wird für Teplizumab zur Verzögerung des Fortschreitens des Diabetes mellitus Typ 1 in das Stadium 3 gegenüber beobachtetem Abwarten ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie TN-10. Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Es bestehen Unsicherheiten, ob von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung ausgegangen werden kann. Weitere Unsicherheiten ergeben sich hinsichtlich der Diagnose des Stadiums 2, die teilweise von den Feststellungen in den Leitlinien abwich, sowie hinsichtlich der Anwendung von Teplizumab, die aufgrund einer geänderten Dosierung in der Studie nicht der zugelassenen Dosierung von Teplizumab entspricht. Zudem liegen keine Angaben vor, ob bzw. bei wie vielen Personen metabolische Dekompensationen bzw. diabetische Ketoazidosen

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dies ist auch im Schulerfolg zu beobachten, mit einem schlechteren Verlauf bei Kindern mit Diabetes [27,28]. Schulleistungen an T1D erkrankter Kinder und höhere Schulabschlüsse liegen unterhalb der Vergleichsgruppe. Dieses könnte sowohl an einer Dysglykämie und Beeinträchtigung des Gehirnstoffwechsels liegen, stationärer Aufenthalte bei Stoffwechselentgleisungen und generell einer höheren Anzahl von Schulfehltagen. Auch hier wäre eine spätere Manifestation eines Stadium 3 des T1D vorteilhaft.	gemäß Definition des primären Endpunkts aufgetreten sind. Vor dem Hintergrund, dass die Studie grundsätzlich für diejenigen Patientinnen und Patienten vorzeitig endete, die den primären Endpunkt bereits erreicht hatten, ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie insgesamt eingeschränkt. Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.
	Anmerkung: Zusammenfassung Die Verzögerung der T1D-Manifestation um ca. 2 Jahre werden wir sowohl als patientenrelevanten als auch als	Für die Nutzenbewertung wurde die randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie TN-10 vorgelegt, in der Teplizumab gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten ab 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 untersucht wurde. Die an der Studie teilnehmenden Erwachsenen und Kinder waren mit mindestens einer weiteren Person verwandt, die bereits an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt war.

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	krankheitsmodifizierenden Effekt von Teplizumab und sehen hierin einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Nebenwirkungen, die in der Studie TN-10 berichtet wurden sind bereits bekannt und haben auch in größeren Datensätzen oder bei Anwendung von zwei Therapiezyklen nicht zu klinisch relevanten Infektionen geführt. Daher bewerten wir keinen „höheren“ Schaden, sondern diesen höchstens als einen „geringen“. Die vermeintlichen Limitationen der Studie beeinträchtigen nicht die Kernaussagen und Bewertung der Studie, schon gar nicht für die Nutzenbewertung. Vorgeschlagene Änderung: Bewertungsvorschlag	In der Endpunktkategorie Mortalität traten während der Studie keine Todesfälle auf. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab gegenüber Placebo beim Endpunkt „Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1“; im Median wurde die Manifestation durch Teplizumab um zwei Jahre verzögert. Zu anderen patientenrelevanten Endpunkten wie diabetische Ketoazidosen und klinische Symptome liegen keine Daten vor. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Bei den Nebenwirkungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Teplizumab gegenüber Placebo im Endpunkt schwere UE sowie im Detail bei den schweren Lymphopenien und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich aufgrund des gezeigten Vorteils von Teplizumab im Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 ein Zusatznutzen, der im Ausmaß jedoch nicht quantifiziert werden kann. Bei der Aussagesicherheit wird angesichts der Einschränkung auf Personen mit familiärer Vorbelastung sowie weiterer

Stellungnehmer: DDG, DGE, DGPAED

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir halten den Zusatznutzen durch die Verzögerung der Manifestation eines Typ-1-Diabetes bei insgesamt guter Verträglichkeit für beträchtlich .	Unsicherheiten in der Studie maximal von einem Anhaltspunkt ausgegangen. Zusammenfassend liegt für Teplizumab zur Verzögerung des Fortschreitens des Diabetes mellitus Typ 1 in das Stadium 3 bei Personen ab 8 Jahren im Stadium 2 des Typ-1-Diabetes ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten vor.

Literaturverzeichnis

1. Blankenstein O, Daniel C, Fritsche A, Götz S, Haak T, Hoffmann GF, Icks A, Karges B, Maio G, Mohebbi D, Neu A, Schulze M, Gallwitz B. Positionspapier der DDG zum Typ-1-Diabetes-Screening. Diabetol Stoffw. 2026; Epub ahead of print. Doi: 10.1055/a-2884-8254
2. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Diabetes Care. 2014;37(1):9-16. doi: 10.2337/dc13-2112. PMID: 24356592; PMCID: PMC3867999
3. Herold KC, Evans-Molina C. New and emerging therapies in type 1 diabetes mellitus. J Clin Invest. 2026 May 15;136(10):e205520. doi: 10.1172/JCI205520. PMID: 42138080; PMCID: PMC13178646
4. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, Gitelman SE, Knecht LA, Niemoeller E, Tian W, Herold KC; PROTECT Study Investigators. Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2023 Dec 7;389(23):2151-2161. doi: 10.1056/NEJMoa2308743. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37861217
5. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, Gitelman SE, Harlan DM, Xu D, Zivin RA, Bluestone JA. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2002 May 30;346(22):1692-8. doi: 10.1056/NEJMoa012864. PMID: 12037148
6. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, Hagopian W, Bisikirska B, Donaldson D, Rother K, Diamond B, Harlan DM, Bluestone JA. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. Diabetes. 2005 Jun;54(6):1763-9. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1763. PMID: 15919798; PMCID: PMC5315015
7. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Hagopian W, Boyle KD, Keyes-Elstein L, Aggarwal S, Phippard D, Sayre PH, McNamara J, Bluestone JA; AbATE Study Team. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. Diabetes. 2013 Nov;62(11):3766-74. doi: 10.2337/db13-0345. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23835333; PMCID: PMC3806618
8. Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P, Long SA, Linsley PS, Harris KM, Gitelman SE, Greenbaum CJ, Gottlieb PA, Hagopian W, Woodwyk A, Dziura J, Herold KC; Immune Tolerance Network. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. Diabetologia. 2019 Apr;62(4):655-664. doi: 10.1007/s00125-018-4786-9. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30569273; PMCID: PMC6402971

9. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, Jain SM, Wahlen J, Ferry RJ Jr, Bode B, Aronoff S, Holland C, Carlin D, King KL, Wilder RL, Pillemer S, Bonvini E, Johnson S, Stein KE, Koenig S, Herold KC, Daifotis AG; Protégé Trial Investigators. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Aug 6;378(9790):487-97. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60931-8. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21719095; PMCID: PMC3191495
10. Hagopian W, Ferry RJ Jr, Sherry N, Carlin D, Bonvini E, Johnson S, Stein KE, Koenig S, Daifotis AG, Herold KC, Ludvigsson J; Protégé Trial Investigators. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes*. 2013 Nov;62(11):3901-8. doi: 10.2337/db13-0236. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23801579; PMCID: PMC3806608
11. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226. Epub 2019 Jun 9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586. doi: 10.1056/NEJMc190033. PMID: 31180194; PMCID: PMC6776880
12. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018 Aug 11;392(10146):477-486. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30129464; PMCID: PMC6828554
13. Ziegler AG, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012 Jul;55(7):1937-43. doi: 10.1007/s00125-012-2472-x. PMID: 22289814
14. Parikka V, Näntö-Salonen K, Saarinen M, Simell T, Ilonen J, Hyöty H, Veijola R, Knip M, Simell O. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia*. 2012 Jul;55(7):1926-36. doi: 10.1007/s00125-012-2523-3. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22441569
15. Rewers M, Agardh D, Bennett Johnson S, Bonifacio E, Elding Larsson H, Gesualdo P, Hagopian W, Haller MJ, Hyöty H, Johnson R, McIndoe R, McKinney E, Melin J, Lernmark Å, Lloyd RE, Lynch KF, Norris JM, Rich SS, Roth R, Schatz D, Toppari J, Triplett E, Vehik K, Virtanen SM, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer JP; TEDDY Study Group. Unfolding the Mystery of Autoimmunity: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study. *Diabetes Care*. 2025 Jul 1;48(7):1125-1135. doi: 10.2337/dc24-2886. PMID: 40272272; PMCID: PMC12178623
16. Winkler C, Friedl N, Abt R, Ackermann K, Bently J, Braig S, Brämshwag S, Dunstheimer D, Ermer U, Ewald D, Gerstl EM, Hammersen J, Haupt F, Hergl M, Hubmann M, Hummel S, Jochem B, Knopff A, Lange K, Lwowsky D, Nellen-Hellmuth N, Prey B, Rettner D, Schill S, Schmidt S, Scholz M, Sindichakis M, Stock J, Stricker D, Völkl TMK, Warncke K,

- Weber L, Weiss A, Bonifacio E, Achenbach P, Ziegler AG. Screening Children for Early-Stage Type 1 Diabetes. JAMA. 2026 May 21:e266085. doi: 10.1001/jama.2026.6085. Epub ahead of print. PMID: 42166139; PMCID: PMC13195511
17. Bonifacio E, Ziegler AG. Type 1 diabetes risk factors, risk prediction and presymptomatic detection: Evidence and guidance for screening. Diabetes Obes Metab. 2025 Aug;27 Suppl 6(Suppl 6):28-39. doi: 10.1111/dom.16354. Epub 2025 Mar 25. PMID: 40134221; PMCID: PMC12312825
 18. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S27-S49. doi: 10.2337/dc26-S002. PMID: 41358893; PMCID: PMC12690183
 19. Maaß L, Kordonouri O, Kapellen T, Holder M, Framme C, Kim-Dorner S-J, Lange K, Saßmann H. Grundschulbesuch mit Typ-1-Diabetes und AID: viel Licht und etwas Schatten. Diabetol Stoffwechs 2026; 21 Suppl. 1: S79, P12.01
 20. Vereinbarung zur Erbringung von Leistungen der Schulbegleitung als Hilfen zu einer Schulbildung im Rahmen der Eingliederungshilfe gemäß S 112 Abs. 1 Nr. 1 SGB IX, Bremen 2025
 21. Entgelttabelle TV-L S 2026. . <https://oeffentlicher-dienst.info/tv-l/s/> zuletzt aufgerufen am 02.06.2026
 22. Dehn-Hindenberg A, Saßmann H, Berndt V, Biester T, Heidtmann B, Jorch N, Kim-Dorner SJ, Konrad K, Lilienthal E, Nellen-Hellmuth N, Neu A, Ziegler R, Lange K. Long-term Occupational Consequences for Families of Children With Type 1 Diabetes: The Mothers Take the Burden. Diabetes Care. 2021 Dec;44(12):2656-2663. doi: 10.2337/dc21-0740. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34697032
 23. Saßmann H, personal communication, Diabetes Kongress 2026, Deutsche Diabetes Gesellschaft
 24. Yeşil F, Çöven Ö. Effect of Wearable Technology on Metabolic Control and the Quality of Life in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Balkan Med J. 2024 Jul 5;41(4):261-271. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2-115. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38829237; PMCID: PMC11588899
 25. Bassi G, Mancinelli E, Di Riso D, Salcuni S. Parental Stress, Anxiety and Depression Symptoms Associated with Self-Efficacy in Paediatric Type 1 Diabetes: A Literature Review. Int J Environ Res Public Health. 2020 Dec 28;18(1):152. doi: 10.3390/ijerph18010152. PMID: 33379307; PMCID: PMC7795592
 26. Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, Weinzimer S, White NH, Tsalikian E, Hershey T, Cato A, Cheng P, Kollman C, Beck RW, Ruedy K, Aye T, Fox L, Arbelaes AM, Wilson D, Tansey M, Tamborlane W, Peng D, Marzelli M, Winer KK, Reiss AL; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. Diabetes. 2015 May;64(5):1770-9. doi: 10.2337/db14-1445. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25488901; PMCID: PMC4407847

27. Nourira S, Ach T, Ammar A, Ach M, Sabbagh G, Ezzi O, Benabdelkrim A. Prevalence and factors associated with school failure in children with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2024;30(1):3-7. doi: 10.5114/pedm.2023.133124. PMID: 39026473; PMCID: PMC11037087
28. Bowden N, Dixon R, Anderson V, de Bock M, Boucsein A, Kewene-Edwards M, Gibb S, Kokaua J, Palmer O, Paul R, Taylor B, Vu H, Wheeler BJ. Associations between type 1 diabetes and educational outcomes: an Aotearoa/New Zealand nationwide birth cohort study using the Integrated Data Infrastructure. *Diabetologia.* 2024 Jan;67(1):62-73. doi: 10.1007/s00125-023-06026-y. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37870651; PMCID: PMC10709242

5.3 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	04.06.2026
Stellungnahme zu	Teplizumab (Teizeild®)
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertungsmaßstab für krankheitsmodifizierende, präventive Therapien: Die vorliegende Bewertung beschreibt eine grundsätzliche methodische Spannung des § 35a SGB V im Umgang mit Therapien, deren Wirkprinzip auf der Verzögerung der klinischen Manifestation einer chronischen Erkrankung beruht. Das IQWiG erkennt zwar an, dass eine Verzögerung des Übergangs von Stadium 2 in Stadium 3 des Diabetes mellitus Typ 1 „zu einem verbesserten Langzeitverlauf führen [könnte], sodass auch das Auftreten von Folgekomplikationen verzögert wird“ (1). Aus dem methodisch robusten Befund (HR 0,41; 95%-KI 0,22–0,78; p=0,007; mediane Verzögerung von 2 Jahren) wird jedoch kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet. Diese Bewertungslogik steht in einem Spannungsverhältnis zu dem versorgungspolitisch zunehmend betonten Anspruch, präventive und krankheitsmodifizierende Therapien angemessen zu würdigen, und ist daher kritisch zu hinterfragen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Asymmetrische Anforderungen an die Surrogatvalidierung in präsymptomatischen Indikationen: Die Ablehnung des C-Peptid-Endpunkts als nicht-validiertes Surrogat erfolgt unter Verweis auf das Fehlen einer korrelationsbasierten Validierung im Sinne der IQWiG Allgemeinen Methoden Version 8.0 (2). Zwar wird die alternative Validierung über Kohortenstudien grundsätzlich als zulässig benannt (mit Verweis auf den Hepatitis-C-Präzedenzfall Boceprevir, A11-17), im konkreten Fall jedoch mangels	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„fokussierter Informationsbeschaffung“ abgelehnt. Diese Vorgehensweise etabliert einen methodischen Standard, der für nahezu alle präsymptomatischen Indikationsbereiche bedeutsam ist. Eine prospektive, transparente und an internationalen Standards orientierende Definition der Anforderungen an alternative Validierungsverfahren durch IQWiG und G-BA wäre für die planerische Sicherheit der pharmazeutischen Forschung wünschenswert.	
Subpopulationsbildung und Übertragbarkeit: Die strikte Trennung der Zielpopulation in „mit familiärer Vorbelastung“ und „ohne familiäre Vorbelastung“ und die daraus folgende Aberkennung des Zusatznutzens für mehr als 80 % der GKV-Zielpopulation aufgrund fehlender direkter Studiendaten (S. I.46) wirft die grundsätzliche Frage auf, welche Anforderungen an Übertragbarkeitsargumente das IQWiG akzeptiert. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Fr1da-Vergleichsanalyse wird als nicht ausreichend gewürdigt, obwohl die berichteten Unterschiede in der medianen Progressionszeit (32 vs. 26 Monate) nicht statistisch signifikant sind. Das IQWiG nutzt hier die fehlende statistische Signifikanz als Argument gegen die Übertragbarkeit. Diese bewertungssituationsabhängige Auslegung statistischer Befunde ist methodisch zu hinterfragen.	<u>Studie TN-10</u> Die randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie TN-10 untersucht den Vergleich von Teplizumab gegenüber Placebo. In die Studie wurden Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren eingeschlossen, die sich zu Beginn der Studie im Stadium 2 des Diabetes mellitus Typ 1 befanden. Die Patientinnen und Patienten, die an der Studie TN-10 teilnahmen, waren zuvor in einer Studienkohorte von einer Screening- und Überwachungsstudie zur Identifikation von Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Studie TN-01: TrialNet Pathway To Prevention Study). Gemäß Einschlusskriterien mussten alle der an der Studie TN-10 teilnehmenden Erwachsenen und Kinder mit mindestens einer Person verwandt sein, die an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt war, und zudem eine abnorme Glukosetoleranz aufweisen. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie TN-10. Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es bestehen Unsicherheiten, ob von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung ausgegangen werden kann.
Lebensqualitäts- und Symptomatik-Endpunkte in präsymptomatischen Studien Die Feststellung, dass „Auswirkungen der Verzögerung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik ... nicht erfasst“ wurden (S. I.10, I.41, I.45), greift einen Aspekt auf, der für die methodische Weiterentwicklung von Studienprogrammen in präsymptomatischen Indikationen von erheblicher Bedeutung ist. Lebensqualitätsdaten und symptomatische Endpunkte sollten auch in präsymptomatischen Studien eine angemessene Berücksichtigung finden, soweit dies in einer per Definition asymptomatischen Population sinnvoll möglich ist. Eine frühzeitige, dialogorientierte Abstimmung im Rahmen der Beratungsverfahren des G-BA würde die Planungssicherheit der Forschung erhöhen und zugleich die Robustheit künftiger Nutzenbewertungen stärken.	<u>Lebensqualität</u> In der Studie TN-10 wurden keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.8 / S. I.23 f.	Anmerkung: Die in der Zulassungsstudie TN-10 verwendete Formulierung weicht aufgrund eines Herstellerwechsels von der zugelassenen Marktformulierung ab; die kumulative Dosis lag etwa 20 % niedriger. Die EMA hat diese Diskrepanz auf Basis pharmakokinetischer Modellierung und Post-Marketing-Sicherheitsdaten ausdrücklich akzeptiert (S. I.24, mit Verweis auf den EPAR). Das IQWiG übernimmt diese Bewertungslogik der Zulassungsbehörde nicht, sondern führt die Diskrepanz pauschal als endpunktübergreifende Reduktion der Aussagesicherheit ein. Vorgeschlagene Änderung: Die EMA hat als zuständige Zulassungsbehörde die Dosierungsabweichung auf Basis pharmakokinetischer Modellierung und Post-Marketing-Sicherheitsdaten ausdrücklich akzeptiert (3). Dies ist die Basis für die Zulassung der Marktformulierung durch die EMA. Eine pauschale Reduktion der Aussagesicherheit ist daher methodisch nicht gerechtfertigt.	<u>Unsicherheiten in Bezug auf die Studienpopulation und Dosierung von Teplizumab</u> In der klinischen Versorgung haben die meisten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (ca. 80 %) keine Verwandten, die ebenfalls an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt sind, und damit keine familiäre Vorbelastung. Die untersuchten Personen in der Studie TN-10 hatten jedoch alle eine familiäre Vorbelastung. Es bestehen Unsicherheiten, ob von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung ausgegangen werden kann. Hinsichtlich der Einschlusskriterien bezogen auf den Nachweis der abnormen Glukosetoleranz ist der vorgegebene 30-, 60- und 90-Minuten-Wert nach oGTT nicht leitlinienkonform. Gemäß WHO-Richtlinien wird der 2-Stunden-Plasmaglukosewert nach einem oGTT betrachtet (dieser wurde in der Studie ebenfalls herangezogen); die Plasmaglukosewerte nach 0, 60 und 90 Minuten sollten jedoch nicht zur Diagnose einer abnormalen Glukosetoleranz herangezogen werden. Es ist unklar, wie viele Personen über dieses nicht empfohlene Diagnosekriterium eingeschlossen wurden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Weitere Unsicherheiten ergeben sich aufgrund der veränderten Formulierung von Teplizumab infolge eines Herstellerwechsels, die zu einem abweichenden Dosierungsschema in der Studie TN-10 gegenüber dem letztendlich zugelassenen Arzneimittel führte (20 % geringere kumulative Teplizumab-Dosis in der Studie TN-10). Aufgrund fehlender vergleichender Daten bleibt unklar, ob und inwiefern die abweichende Dosierung Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte hat.
S. I.9 / S. I.33 / S. I.43	Anmerkung: Der primäre Endpunkt der Studie TN-10 zeigt einen statistisch signifikanten, klinisch bedeutsamen Effekt (HR 0,41; 95%-KI 0,22–0,78; p=0,007; mediane Verzögerung 2 Jahre). Das IQWiG erkennt die Patientenrelevanz der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 grundsätzlich an (S. I.33), leitet jedoch wegen fehlender Daten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab. Die Bewertung des IQWiG stützt sich darauf, dass die Verzögerung der Manifestation ohne nachgewiesene Auswirkung auf Folgekomplikationen und Lebensqualität nicht als patientenrelevanter Vorteil zu werten sei.	<i>Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1</i> Dieser Endpunkt wurde als primärer Endpunkt erhoben und als die Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 operationalisiert. Der manifeste Diabetes mellitus Typ 1 wurde über das Erreichen eines der folgenden Kriterien definiert: – ausgeprägte Hyperglykämie mit akuter metabolischer Dekompensation¹, – klinische Diabetes-Symptome² und zufällige PG³ ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), – NPG⁴ ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l),

¹ Als akute metabolische Dekompensation wurde eine diabetische Ketoazidose definiert.

² Polyurie, Polydipsie und unerklärlicher Gewichtsverlust

³ Zufällige Plasmaglukosewert (PG)-Bestimmung = unabhängig von der Zeit seit der letzten Mahlzeit

⁴ Für den NPG durfte im Zeitraum von mindestens acht Stunden keine Kalorienzufuhr stattgefunden haben.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dem ist entgegenzuhalten, dass die Manifestation eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 1 selbst ein patientenrelevantes Ereignis darstellt – verbunden mit dem dauerhaften Beginn einer komplexen Insulintherapie, Risiko für diabetische Ketoazidosen bei Erstmanifestation, sowie psychosozialen Folgen insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Die zweijährige Verzögerung dieses Ereignisses ist daher per se als patientenrelevanter Effekt zu würdigen, unabhängig von der Quantifizierung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen. Vorgeschlagene Änderung: Auf Basis der unmittelbaren Patientenrelevanz der Manifestation eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 1 ist der in der Studie TN-10 gezeigte Effekt — eine im Median um 2 Jahre verzögerte Manifestation (HR 0,41; 95%-KI 0,22–0,78; p=0,007) — als Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität anzuerkennen. Das Ausmaß sollte unter Berücksichtigung der Effektgröße und der reduzierten Aussagesicherheit graduiert eingeordnet werden; das vollständige	– 2h-PG⁵ ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Bei Personen, bei denen die Diagnose über Diabetes-Symptome und zufällige PG ≥ 200 mg/dl oder andere als die oben genannten Kriterien gestellt wurde, erfolgte eine Adjudizierung durch das TrialNet-Diabetes-Adjudizierungs Komitee. Eine Diagnosestellung über nicht weiter spezifizierte andere Kriterien war ebenfalls möglich. Die definierten Kriterien mittels eines Glukosetests entsprechen den S3-Leitlinien. Alternativ kann die Diagnose gemäß Leitlinien über den HbA1c-Wert ≥ 6,5 % erfolgen. Zwar wurde in einer zweiten überarbeiteten Version des Prüfbogens (Case Report Form) der HbA1c-Wert als Diagnosekriterium erfasst, es ist jedoch nicht ersichtlich, ob bzw. ab wann der überarbeitete Fragebogen eingesetzt wurde und bei wie vielen Personen dadurch ein manifester Diabetes mellitus Typ 1 über andere als die o.g. präspezifizierten Kriterien gestellt wurde. Ungeachtet dieser Unsicherheiten wird davon ausgegangen, dass die erhobenen Ereignisse bei diesem Endpunkt tatsächlich einer Diagnose des manifesten Diabetes mellitus Typ 1 entsprechen.

⁵ 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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verwerfen des Anhaltspunkts auf Endpunktebene ist mit der vorliegenden Datenlage nicht zu begründen.	Insgesamt liegen keine Auswertungen für die einzelnen definierten Kriterien des primären Endpunkts vor, so dass unklar ist, bei wie vielen Personen akute metabolische Dekompensationen bzw. diabetische Ketoazidosen gemäß dem ersten Kriterium der Diabetes-Manifestation zu verzeichnen waren. Zudem wurden aufgrund der Tatsache, dass die Studie für die jeweiligen Personen grundsätzlich endete, die einen manifesten Diabetes mellitus Typ 1 aufwiesen, diabetische Ketoazidosen nicht bis zum tatsächlichen Ende der Studie erhoben. Des Weiteren ist unklar, in welchem zeitlichen Zusammenhang die Diabetes-Symptome mit einem zufällig gemessenen erhöhten Plasmaglukosewert standen. Aus diesem Grund ist eine Betrachtung der klinischen Symptome des manifesten Diabetes mellitus Typ 1 als eigenständiger Endpunkt nicht möglich. Trotz der genannten Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem primären Endpunkt stellt die erstmalige Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 – und damit das Fortschreiten der Erkrankung in das Stadium 3, die mit den typischen klinischen Symptomen des Diabetes und der Notwendigkeit einer dauerhaften Insulintherapie einhergeht – grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den primären Endpunkt in der Operationalisierung „Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab gegenüber Placebo. Im Median zeigte sich eine Verzögerung des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 von zwei Jahren durch Teplizumab im Vergleich zu Placebo. Allerdings zeigen die Daten der Ereigniszeitanalysen, dass eine deutliche Häufung an Ereignissen hinsichtlich der erstmaligen Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 bereits im Zeitraum von 3 bis 9 Monaten nach Studienbeginn nur bei Personen im Placeboarm auftrat – nicht jedoch bei den Personen, die Teplizumab erhielten. Auch im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde die hohe Anzahl an <u>frühen</u> Ereignissen der Diabetes-Manifestation im Placeboarm, die im Widerspruch zum erwarteten natürlichen Verlauf der Erkrankung stehen, als Kritikpunkt adressiert.⁶

⁶ Tezeild: EPAR - Scientific conclusion - Divergent positions of CHMP
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/tezeild-epar-scientific-conclusion-divergent-positions-chmp_en.pdf

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.35 f.	Anmerkung: Das IQWiG lehnt die Heranziehung des C-Peptid-Werts als Surrogatendpunkt ab, da die vom pU referenzierten Validierungspublikationen Patientinnen und Patienten in einer anderen Erkrankungsphase (Stadium 3, insulinpflichtig) betreffen und keine fokussierte Informationsbeschaffung im Sinne der vom IQWiG geforderten Surrogatvalidierungsmethodik vorgelegt wurde. Diese Ablehnung markiert eine grundsätzliche methodische Asymmetrie für eine wachsende Zahl von Bewertungen in präsymptomatischen und krankheitsmodifizierenden Indikationen: Die vom IQWiG primär präferierte korrelationsbasierte Surrogatvalidierung über Metaanalysen mehrerer randomisierter Studien setzt eine Studienlage voraus, die bei First-in-Class-Therapien in erstmalig adressierten Indikationen methodisch nicht herstellbar ist. Für Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 existiert bislang keine andere zugelassene immunmodulatorische Intervention, gegen die eine solche Validierung durchgeführt werden könnte. Die IQWiG Allgemeinen Methoden Version 8.0 (2) haben mit dem Bayes'schen Random-Effects-Verfahren für Metaanalysen bei wenigen Studien erstmals einen methodischen Rahmen für Bewertungen unter spärlicher Studienlage geschaffen. Eine analoge	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	methodische Öffnung für die Surrogatvalidierung in präsymptomatischen Indikationen ist bislang nicht erfolgt. Vorgeschlagene Änderung: Wir regen an, dass das IQWiG die Anforderungen an die Surrogatvalidierung in präsymptomatischen und seltenen Indikationen prospektiv konkretisiert – etwa durch Akzeptanz alternativer Validierungsverfahren bei methodisch nicht herstellbarer Studienbasis. Für das vorliegende Verfahren regen wir an, den C-Peptid-Wert heranzuziehen und die Ablehnung des C-Peptid-Werts als formalen Bewertungsendpunkt nicht zusätzlich als Argument für eine pauschale Reduktion der Aussagesicherheit der TN-10-Studienergebnisse heranzuziehen.	
S. I.21 / S. I.30	Anmerkung: Das IQWiG erachtet für die Subpopulation der Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung – nach den vom IQWiG selbst zitierten Quellen mehr als 80 % der Indikationspopulation – als ungeeignet, da die Studie TN-10 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit erstgradigen oder zweitgradigen Verwandten mit Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen hat. Diese Bewertung ist kritisch zu hinterfragen. Das zugelassene Anwendungsgebiet von	Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet werden für die vorliegende Bewertung: <u>Erwachsene und Kinder ab einem Alter von 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2, bei denen (noch) kein klinisch manifester Diabetes mellitus Typ 1 vorliegt, zur Verzögerung des Fortschreitens des Diabetes mellitus Typ 1 in das Stadium 3 als Gesamtpopulation betrachtet.</u>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teplizumab ist unabhängig von einer familiären Vorbelastung definiert (4). Die Aberkennung des Zusatznutzens für die Mehrheit der zulassungskonform behandelbaren Population ist daher nicht sachgerecht. Vorgeschlagene Änderung: Wir regen an, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die gesamte zulassungskonforme Indikationspopulation anzuerkennen.	
S. I.45 f.	Anmerkung: Die Gesamtaussage „Zusatznutzen nicht belegt“ für beide Subpopulationen erscheint angesichts der Gesamtschau der Befunde – statistisch signifikanter Vorteil im primären Endpunkt mit zweijähriger Verzögerung der klinischen Manifestation, dem gegenüber ein Schadenssignal im Bereich erwarteter Laborveränderungen steht – unverhältnismäßig. Die methodische Lehre der Bewertung – „bei fehlenden Daten zu Lebensqualität und Folgekomplikationen kann ein nachgewiesener Verzögerungseffekt nicht den festgestellten Schaden aufwiegen“ – etabliert aus unserer Sicht einen Bewertungsstandard, der präsymptomatische und krankheitsmodifizierende Therapien systematisch benachteiligt, da Langzeit-Folgekomplikationen per	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Teizeild mit dem Wirkstoff Teplizumab, der 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 angewendet wird. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt. Für die Nutzenbewertung wurde die randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie TN-10 vorgelegt, in der Teplizumab gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten ab 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 untersucht wurde. Die an der Studie teilnehmenden Erwachsenen und Kinder waren mit mindestens einer weiteren Person verwandt, die bereits an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt war.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Definition in den typischen Studienzeiträumen einer Zulassungsstudie nicht abschließend erhebbar sind. Vorgeschlagene Änderung: Wir regen an, die vorliegende Datenlage in ihrer Gesamtheit für die Bewertung heranzuziehen: die zweijährige Verzögerung der klinischen Manifestation als per se patientenrelevantes Ereignis, das mechanistisch erwartbare und reversible Schadenssignal sowie die in der Studie TN-10 dokumentierten Sicherheitsdaten zu klinisch manifesten Ereignissen (insbesondere die zwischen den Studienarmen vergleichbaren Infektionsraten). Eine Bewertung, die diese Befunde aufgrund nicht erhobener Langzeit-Outcome-Daten vollständig aberkennt, schöpft die vorliegende Evidenz nicht aus.	In der Endpunktkategorie Mortalität traten während der Studie keine Todesfälle auf. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab gegenüber Placebo beim Endpunkt „Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1“; im Median wurde die Manifestation durch Teplizumab um zwei Jahre verzögert. Zu anderen patientenrelevanten Endpunkten wie diabetische Ketoazidosen und klinische Symptome liegen keine Daten vor. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Bei den Nebenwirkungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Teplizumab gegenüber Placebo im Endpunkt schwere UE sowie im Detail bei den schweren Lymphopenien und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich aufgrund des gezeigten Vorteils von Teplizumab im Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 ein Zusatznutzen, der im Ausmaß jedoch nicht quantifiziert werden kann. Bei der Aussagesicherheit wird angesichts der Einschränkung auf Personen mit familiärer Vorbelastung sowie weiterer

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unsicherheiten in der Studie maximal von einem Anhaltspunkt ausgegangen. Zusammenfassend liegt für Teplizumab zur Verzögerung des Fortschreitens des Diabetes mellitus Typ 1 in das Stadium 3 bei Personen ab 8 Jahren im Stadium 2 des Typ-1-Diabetes ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten vor.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, Stadium 2, ≥ 8 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung A26-11, Version 1.0, Stand: 12.05.2026. DOI: 10.60584/A26-11. [Zugriff: 22.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9585/2026-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Teplizumab_D-1295.pdf
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden; Version 8.0. 2025. DOI: 10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0. [Zugriff: 22.05.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf
3. European Medicines Agency. Teizeild; Assessment report [online]. 2026 [Zugriff: 22.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/teizeild-epar-public-assessment-report_en.pdf
4. Sanofi. Teizeild 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. [Zugriff: 22.05.2026].

5.4 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	05. Juni 2026
Stellungnahme zu	Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, Stadium 2, ≥ 8 Jahre), Nr. 2236, A26-11, Version 1.0, Stand: 12.05.2026
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Der Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) ist eine Autoimmunerkrankung mit progredienter, irreversibler Zerstörung von insulinproduzierenden β-Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas. Die Ätiologie ist multifaktoriell. Neben genetischen Faktoren werden immunologische und umweltbedingte Trigger diskutiert. Monate bis Jahre vor der symptomatischen T1DM-Erkrankung können Autoantikörper nachweisbar sein. Im Verlauf kommt es zum Verlust an β-Zellen mit zunächst noch normoglykämischen Werten (Stadium 1) bzw. zu einer abnormen Glukosetoleranz und erhöhten Glukosewerten ohne manifesten Diabetes mellitus (Stadium 2). Erst bei Erschöpfung der β-Zell Reserve tritt ein absoluter Insulinmangel auf (Stadium 3), der unbehandelt zu typischen Symptomen (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme) führt und die lebenslange exogene Zufuhr von Insulin erfordert. <u>Arzneimittel</u> Teplizumab ist seit dem 08.01.2026 zugelassen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab acht Jahren mit T1DM im Stadium 2 zur Verzögerung des Fortschreitens in das Stadium 3 (1). Teplizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das Oberflächenantigen CD3 auf T-Lymphozyten richtet. Der Teplizumab/CD3-Komplex löst mutmaßlich eine partielle agonistische Signalkaskade aus, die zu einer Deaktivierung der CD8+-T-Lymphozyten	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Hintergrundinformationen zu Teplizumab werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
führt. Hierdurch soll die immunvermittelte Zerstörung der β -Zellen bei T1DM verlangsamt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Der Zusatznutzen von Teplizumab wird bewertet bei Patientinnen und Patienten mit T1DM im Stadium 2. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Teplizumab <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr><tr><td>Erwachsene und Kinder ab einem Alter von acht Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2^b, zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3</td><td>beobachtendes Abwarten</td></tr></table> a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). 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 HbA_{1c}-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. HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin Für den deutschen Versorgungskontext maßgeblich sind die S3-Leitlinien „Therapie des Typ-1-Diabetes“ (2) sowie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ (3). Bei Vorliegen eines T1DM im Stadium 2 soll durch regelmäßige Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes der geeignete Zeitpunkt für den Beginn einer Insulintherapie erfasst werden. Im Stadium 2 steht keine aktive Therapie als ZVT zur Verfügung. Aus Sicht der AkdÄ entspricht die durch den G-BA festgelegte ZVT	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene und Kinder ab einem Alter von acht Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 ^b , zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3	beobachtendes Abwarten	Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten, bei denen (noch) kein klinisch manifester Diabetes mellitus Typ 1 vorliegt, die aber persistierende Autoantikörper in Verbindung mit einem NPG-Wert zwischen 100 und 125 mg/dl oder mit einem HbA_{1c}-Wert zwischen 5,7 % und 6,4 % aufweisen, und die nicht insulinpflichtig sind. Diese Personen werden gemäß den aktuellen Leitlinien dem Stadium 2 des Diabetes mellitus Typ 1 zugeordnet. Neben Teplizumab existieren derzeit keine Therapieoptionen mit einem klinisch wirksamen Effekt auf die Funktionalität der insulinproduzierenden β-Zellen im Pankreas, um den Eintritt ins Stadium 3 zu verzögern. Mangels fehlender therapeutischer Alternativen werden in der klinischen Praxis keine konkreten Maßnahmen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 empfohlen, um das Fortschreiten des Diabetes mellitus Typ 1 in das Stadium 3 zu verzögern. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung der schriftlichen Äußerung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der medizinischen Fachgesellschaften erachtet der G-BA es daher als sachgerecht, im vorliegenden Anwendungsgebiet beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Erwachsene und Kinder ab einem Alter von acht Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 ^b , zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3	beobachtendes Abwarten					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„beobachtendes Abwarten“ deshalb dem Versorgungsstandard in Deutschland.	
	<u>Eingeschlossene Studien</u> Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) TN-10 (TrialNet 10 Anti-CD3 Prevention) heran, in die männliche und weibliche Patienten ab acht Jahren eingeschlossen wurden, die zuvor an der Screening- und Überwachungsstudie TN-01 (TrialNet Natural History/Pathway to Prevention Study) teilgenommen hatten. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie TN-01 hatten alle Teilnehmer mindestens einen Verwandten mit T1DM. Für die Teilnahme an TN-10 musste ein T1DM im Stadium 2 vorliegen (zu den Kriterien im Einzelnen siehe Tabelle 6, IQWiG-Dossierbewertung). Insgesamt wurden 76 Patienten 1:1 zu Teplizumab (n = 44) oder Placebo (n = 32) randomisiert. Die Behandlung mit der Studienmedikation musste innerhalb von sieben Wochen nach dem bestätigenden oralen Glukosetoleranztest (oGTT) beginnen. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur klinischen Manifestation des T1DM, basierend auf den Kriterien der American Diabetes Association. Die finale Analyse der Studie TN-10 erfolgte ereignisgesteuert, wenn bei 40 Teilnehmern ein klinisch manifester T1DM diagnostiziert worden war. Teilnehmer, die den primären Endpunkt zu Studienende nicht erreichten, konnten im Rahmen des Studienprotokolls der TN-01-Studie nachbeobachtet werden.	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teplizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ bei Erwachsenen und Kindern ab 8 Jahren im Stadium 2 des Diabetes mellitus Typ 1 zur Verzögerung des Fortschreitens in das Stadium 3 wurde die Studie TN-10 vorgelegt. <u>Studie TN-10</u> Die randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie TN-10 untersucht den Vergleich von Teplizumab gegenüber Placebo. In die Studie wurden Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren eingeschlossen, die sich zu Beginn der Studie im Stadium 2 des Diabetes mellitus Typ 1 befanden. Die Patientinnen und Patienten, die an der Studie TN-10 teilnahmen, waren zuvor in einer Studienkohorte von einer Screening- und Überwachungsstudie zur Identifikation von Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 (Studie TN-01: TrialNet Pathway To Prevention Study). Gemäß Einschlusskriterien mussten alle der an der Studie TN-10 teilnehmenden Erwachsenen und Kinder mit mindestens einer Person verwandt sein, die an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt war, und zudem eine abnorme Glukosetoleranz aufweisen. Diese war definiert als: NPG¹ zwischen ≥ 110 mg/dl und < 126 mg/dl

¹ NPG: Nüchternplasmaglukosespiegel

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		oder einen 2h-PG² zwischen ≥ 140 mg/dl und < 200 mg/dl oder als ein 30-, 60- oder 90-Minuten-Wert nach oGTT³ ≥ 200 mg/dl. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten mindestens zwei diabetesassoziierte Autoantikörper aufweisen, die bei zwei unabhängigen Messungen bestätigt wurden.⁴ Personen mit klinisch manifestem Diabetes mellitus Typ 1 waren von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 76 Personen im Alter von 8 bis maximal 49,5 Jahren in die Studie TN-10 eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Teplizumab (N = 44) oder Placebo (N = 32) randomisiert zugeteilt. In der Studie TN-10 wurde die Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 (Stadium 3) als primärer Endpunkt der Kategorie Morbidität erhoben. Als sekundäre Endpunkte wurden Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erhoben. Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erfasst. Für alle erhobenen Endpunkte wurden die Patientinnen und Patienten bis zum Erreichen des primären Endpunkts oder bis zum Studienende nachbeobachtet. Als Studienende wurde der Zeitpunkt festgelegt, an dem bei 40 Personen in der Studie der manifeste Diabetes mellitus Typ 1 diagnostiziert wurde (primärer Endpunkt).

² 2h-PG: 2-Stunden-Plasmaglukosewert

³ oGTT: oraler Glukosetoleranztest

⁴ 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 Inselzell-Antikörper (ICA).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u> Die Studie TN-10 kann aus Sicht der AkdÄ grundsätzlich für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die ZVT „beobachtendes Abwarten“ wurde durch die regelmäßigen Kontrollen des Glukosestoffwechsels adäquat umgesetzt. Bedingt durch die geringe Fallzahl der Studie TN-10 sind die Patientenmerkmale in der Interventions- und Kontrollgruppe nicht vollständig ausbalanciert, insbesondere hinsichtlich des Anteils an < 18-Jährigen sowie des Vorliegens von Hochrisiko-Autoantikörpern (siehe Tabelle 9, IQWiG-Dossierbewertung). Aus Sicht der AkdÄ stellt dies die interne Validität der Studie hinsichtlich des primären Endpunktes nicht wesentlich in Frage. Hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bestehen jedoch relevante Limitationen, die insbesondere die Repräsentativität der Studienpopulation betreffen: - unklare Kriterien für die Auswahl von Teilnehmern aus der Studie TN-01 (siehe auch (4), S. 10), - unbekannter Anteil der Teilnehmer, bei denen das Einschlusskriterium „abnorme Glukosetoleranz“ entgegen aktueller Leitlinienempfehlungen durch den 30-, 60-, oder 90-Minuten-Plasmaglukosewert nach einem oGTT festgestellt wurde, - vom zugelassenen Marktprodukt abweichende Clearance und Dosierung der Studienmedikation (20 % geringere kumulative Teplizumab-Dosis in der Studie TN-10),	<u>Unterschiede der Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen</u> Die Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren zum Teil zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich. Der Anteil an minderjährigen Personen war im Interventionsarm mit 66 % niedriger als im Vergleichsarm mit 81 %. Hinsichtlich der jeweils positiv getesteten diabetesassoziierten Autoantikörper für den Einschluss in die Studie gab es ebenfalls Unterschiede. Beispielsweise betrug der Anteil an Personen mit vier positiv getesteten Autoantikörper 27 % im Interventionsarm gegenüber 44 % im Vergleichsarm. Auch das Verwandtschaftsverhältnis der Patientinnen und Patienten in der Studie zu einer Person, die bereits an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt war – Geschwister bzw. Verwandtschaft zweiten Grades –, war zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich. Zudem zeigen Daten aus dem EPAR Unterschiede beim BMI: während bei den < 18-Jährigen der Median beim BMI im Teplizumab-Arm bei 18,0 lag, lag dieser im Placebo-Arm bei 21,1. Vor diesem Hintergrund kann nicht ausgeschlossen werden, dass die auf die Behandlungsarme ungleichmäßig verteilten Patientenmerkmale, insbesondere die einzelnen positiv getesteten diabetesassoziierten Autoantikörper und der BMI, einen Einfluss auf den Zeitpunkt des Auftretens des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 haben. <u>Unsicherheiten in Bezug auf die Studienpopulation und Dosierung von Teplizumab</u>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Einschränkung der Studienpopulation auf Personen mit familiärer Vorbelastung. Aus Sicht des pU können die Studienergebnisse von TN-10 auf Personen ohne familiäre Vorbelastung übertragen werden. Der pU stützt seine Argumentation auf Auswertungen der Fr1da-Studie (5, 6). Insbesondere vergleicht er die Zeit bis zur Progression zu Stadium 3 zwischen einer Kohorte der Fr1da-Studie (Kinder mit T1DM im Stadium 2, n = 152) und dem Placeboarm der Studie TN-10 (n = 32). Es gibt jedoch wesentliche Unterschiede zwischen dem Placeboarm der Studie TN-10 und der Fr1da-Kohorte bzw. zwischen der Fr1da-Kohorte und der Zielpopulationen in Deutschland: 1. Wie das IQWiG ausführt, ist die Fr1da-Kohorte deutlich jünger als die Studienpopulation von TN-10 (medianes Alter 5 Jahre vs. 13 Jahre). Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung des Alters (Altersklasse 8–14 Jahre) zeigen zwar nicht statistisch signifikante, aber deutliche Unterschiede bezüglich der medianen Zeit bis zur Progression in das Stadium 3 (Fr1da-Kohorte vs. TN-10 Placeboarm: 32 Monate vs. 24 Monate). 2. Nach Einschätzung der AkdÄ bestehen Unsicherheiten, inwieweit die Erhebung des Indexereignisses „T1DM im Stadium 2“ zwischen der TN-10-Studie und der Fr1da-Studie vergleichbar ist: In der Fr1da-Studie erfolgte eine zweimalige Messung der Autoantikörper im Rahmen der U-Untersuchungen im Alter von etwa zwei und sechs Jahren. Kinder ohne oder mit lediglich einem Autoantikörper erhielten zwischen dem zweiten und sechsten Lebensjahr keine weiteren Kontrollen (7). Teilnehmer der TN-10-	In der klinischen Versorgung haben die meisten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (ca. 80 %) keine Verwandten, die ebenfalls an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt sind, und damit keine familiäre Vorbelastung. Die untersuchten Personen in der Studie TN-10 hatten jedoch alle eine familiäre Vorbelastung. Es bestehen Unsicherheiten, ob von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung ausgegangen werden kann. Hinsichtlich der Einschlusskriterien bezogen auf den Nachweis der abnormen Glukosetoleranz ist der vorgegebene 30-, 60- und 90-Minuten-Wert nach oGTT nicht leitlinienkonform. Gemäß WHO-Richtlinien wird der 2-Stunden-Plasmaglukosewert nach einem oGTT betrachtet (dieser wurde in der Studie ebenfalls herangezogen); die Plasmaglukosewerte nach 0, 60 und 90 Minuten sollten jedoch nicht zur Diagnose einer abnormalen Glukosetoleranz herangezogen werden. Es ist unklar, wie viele Personen über dieses nicht empfohlene Diagnosekriterium eingeschlossen wurden. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aufgrund der veränderten Formulierung von Teplizumab infolge eines Herstellerwechsels, die zu einem abweichenden Dosierungsschema in der Studie TN-10 gegenüber dem letztendlich zugelassenen Arzneimittel führte (20 % geringere kumulative Teplizumab-Dosis in der Studie TN-10). Aufgrund fehlender vergleichender Daten bleibt unklar, ob und inwiefern die abweichende Dosierung Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte hat.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie wurden dagegen im Rahmen der vorausgehenden TN-01-Studie auch bei negativem Autoantikörper-Status jährlich auf das Vorliegen von Autoantikörpern gescreent bzw. erhielten bereits bei Vorliegen von lediglich einem Autoantikörper alle sechs Monaten eine Kontrolle von oGTT, HbA_{1c} und Autoantikörpern (8). 3. Aus Sicht der AkdÄ ist die Fr1da-Kohorte hinsichtlich ihres Anteils an familiär vorbelasteten Personen nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation in Deutschland. 85–90 % der Patienten haben bei Diagnose des T1DM keinen betroffenen Verwandten ersten Grades (9). In der herangezogenen Fr1da-Kohorte hatten dagegen 30 % der Teilnehmer – in der Altersgruppe von 8–14 Jahren sogar 48 % der Teilnehmer – einen erstgradigen Verwandten mit T1DM (5, 6). Zusammenfassend teilt die AkdÄ die Einschätzung des IQWiG, dass die vorgelegten Analysen nicht ausreichend sicher zeigen, dass die Ergebnisse der Studie TN-10 auf Personen ohne familiäre Belastung übertragen werden können. Das IQWiG betrachtet die beiden Populationen „T1DM im Stadium 2 ohne familiäre Belastung“ und „T1DM im Stadium 2 mit familiärer Belastung“ als separate Fragestellungen. Nach Einschätzung der AkdÄ kann der Zusatznutzen von Teplizumab wie vom G-BA vorgegeben in der Gesamtpopulation bewertet werden. Die Aussagesicherheit der Studie TN-10 ist für die Gesamtpopulation „T1DM im Stadium 2“ jedoch aus Sicht der AkdÄ deutlich reduziert.	<u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie TN-10</u> Im Interventionsarm erfolgte eine 14-tägige Behandlung mit Teplizumab als Infusionslösung, während die Personen im Vergleichsarm Placebo erhielten. Nach 3, 6 und 12 Monaten und danach alle 6 Monate wurden körperliche Untersuchungen, Abfragen zur Symptomatik bzw. Nebenwirkungen und ein oGTT durchgeführt sowie der HbA_{1c}-Wert bestimmt. Zusätzlich wurden zufällige Plasmaglukosespiegel alle 3 Monate bestimmt, in denen kein oGTT erfolgt war. Insgesamt werden die durchgeführten Maßnahmen im Vergleichsarm als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – beobachtendes Abwarten – gewertet. Die Studie TN-10 wird somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Teplizumab gegenüber beobachtendem Abwarten herangezogen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Endpunkte</u> In der Studie TN-10 wurde unter Teplizumab der Eintritt in ein klinisch manifestes Stadium des T1DM im Median um zwei Jahre (49,5 Monate vs. 24,9 Monate) verzögert. Die Studiendauer ist zu kurz, um die langfristige Progressionsfreiheit zu beurteilen. Hierzu wäre eine Beobachtungsdauer von 5–10 Jahren erforderlich. Die Fallzahlen der Follow-up Analysen (10, 11) sind auch aus Sicht des pU zu gering, um aus ihnen valide Schlussfolgerungen bezüglich der langfristigen Progressionsfreiheit zu ziehen (12). Eine Beeinflussung mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen ist aus Sicht der AkdÄ nicht im Rahmen einer RCT überprüfbar, da sich bei adäquater Behandlung des T1DM diese Komplikationen erst Jahrzehnte nach der Diagnose klinisch manifestieren. Bei Kindern und Jugendlichen erscheint ein Aufschub der Krankheitsprogression von im Median zwei Jahren grundsätzlich bedeutsam, da hierdurch vor klinischer Manifestation des T1DM Entwicklungsschritte vollzogen werden können, die einen selbstständigeren Umgang mit der Erkrankung ermöglichen. Dies könnte möglicherweise das Risiko für Akutkomplikationen (u. a. schwere Hypoglykämie, diabetische Ketoazidose) reduzieren. Zudem wäre denkbar, dass Akutkomplikationen nach einer Therapie mit Teplizumab durch eine stärkere endogene	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> <u>Mortalität</u> In der Studie TN-10 traten keine Todesfälle auf. <u>Morbidität</u> <i>Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1</i> Dieser Endpunkt wurde als primärer Endpunkt erhoben und als die Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 operationalisiert. Der manifeste Diabetes mellitus Typ 1 wurde über das Erreichen eines der folgenden Kriterien definiert: – ausgeprägte Hyperglykämie mit akuter metabolischer Dekompensation⁵, – klinische Diabetes-Symptome⁶ und zufällige PG⁷ ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), – NPG⁸ ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), – 2h-PG⁹ ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

⁵ Als akute metabolische Dekompensation wurde eine diabetische Ketoazidose definiert.

⁶ Polyurie, Polydipsie und unerklärlicher Gewichtsverlust

⁷ Zufällige Plasmaglukosewert (PG)-Bestimmung = unabhängig von der Zeit seit der letzten Mahlzeit

⁸ Für den NPG durfte im Zeitraum von mindestens acht Stunden keine Kalorienzufuhr stattgefunden haben.

⁹ 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insulinproduktion seltener auftreten. Der pU zieht hierfür die Veränderung der C-Peptid-Area under the curve (AUC) nach einem 2-stündigen oGTT zu Monat 24 gegenüber dem Baselinewert heran. Die vorgelegten Ergebnisse zeigen allerdings keinen statisch signifikanten Effekt. Zudem fehlt, wie auch das IQWiG erläutert, eine plausible Surrogatvalidierung. Da die Studienteilnehmer bei Progression in das Stadium 3 nicht nachverfolgt wurden, konnten Akutkomplikationen in der Studie TN-10 nicht systematisch erfasst werden. Auf Basis der Studie TN-10 bleibt es deshalb rein spekulativ, ob Teplizumab das Risiko für Akutkomplikationen reduziert. Auch Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie TN-10 nicht erhoben. Es erscheint plausibel, dass die unter Teplizumab verzögerte Krankheitsprogression zeitweise zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten führte, da hierdurch Lebensstilanpassungen (z. B. hinsichtlich Ernährung, körperlicher Aktivität, Insulintherapie) aufgeschoben werden können. Allerdings führte die Therapie mit Teplizumab auch zu unerwünschten Ereignissen, die ebenso plausibel die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussten, beispielsweise durch eine erhöhte Infektanfälligkeit. Wie stark sich diese beiden Faktoren – Aufschub der Krankheitsprogression und Nebenwirkungen – auf die Lebensqualität auswirkten, lässt sich nicht valide beurteilen, ohne dass eine direkte Messung der Lebensqualität erfolgt. Zudem müsste bei Implementierung in die Versorgung auch bedacht werden, welche Belastung die 14-tätige (teil-)stationäre Therapie mit Teplizumab für die Patienten und ihre Familien bedeutet, insbesondere bei größerer Entfernung des Wohnortes zu einem spezialisierten Zentrum.	Bei Personen, bei denen die Diagnose über Diabetes-Symptome und zufällige PG ≥ 200 mg/dl oder andere als die oben genannten Kriterien gestellt wurde, erfolgte eine Adjudizierung durch das TrialNet-Diabetes-Adjudizierungskomitee. Eine Diagnosestellung über nicht weiter spezifizierte andere Kriterien war ebenfalls möglich. Die definierten Kriterien mittels eines Glukosetests entsprechen den S3-Leitlinien. Alternativ kann die Diagnose gemäß Leitlinien über den HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % erfolgen. Zwar wurde in einer zweiten überarbeiteten Version des Prüfbogens (Case Report Form) der HbA1c-Wert als Diagnosekriterium erfasst, es ist jedoch nicht ersichtlich, ob bzw. ab wann der überarbeitete Fragebogen eingesetzt wurde und bei wie vielen Personen dadurch ein manifester Diabetes mellitus Typ 1 über andere als die o.g. präspezifizierten Kriterien gestellt wurde. Ungeachtet dieser Unsicherheiten wird davon ausgegangen, dass die erhobenen Ereignisse bei diesem Endpunkt tatsächlich einer Diagnose des manifesten Diabetes mellitus Typ 1 entsprechen. Insgesamt liegen keine Auswertungen für die einzelnen definierten Kriterien des primären Endpunkts vor, so dass unklar ist, bei wie vielen Personen akute metabolische Dekompensationen bzw. diabetische Ketoazidosen gemäß dem ersten Kriterium der Diabetes-Manifestation zu verzeichnen waren. Zudem wurden aufgrund der Tatsache, dass die Studie für die jeweiligen Personen grundsätzlich endete, die einen manifesten Diabetes mellitus Typ 1 aufwiesen, diabetische Ketoazidosen nicht bis zum tatsächlichen Ende der Studie erhoben. Des Weiteren ist unklar, in welchem zeitlichen Zusammenhang die Diabetes-Symptome mit einem zufällig

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie das IQWiG erläutert, ist die Analyse von Endpunkten als relatives Risiko (RR) bei deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht sachgerecht. Bei der Auswertung des RR für unerwünschte Ereignisse (UE) ist in der Studie TN-10 prinzipiell von einer Verzerrung zu Ungunsten von Teplizumab auszugehen. Allerdings traten die meisten UE innerhalb von 28 Tagen nach Ende der 14-tätigen Behandlung mit der Studienmedikation auf. Es ist deshalb nicht mit einer wesentlichen Änderung der Effektgröße bei einer Ereigniszeitanalyse zu rechnen. Schwere UE waren unter Teplizumab signifikant (59 % vs. 9 %; RR 6,30; 95 % Konfidenzintervall [KI] 2,05–19,38), schwerwiegende UE numerisch deutlich gehäuft (16 % vs. 3 %; RR 5,09; 95 % KI 0,64–40,72). Unter Teplizumab wiesen 73 % der Teilnehmer eine Lymphopenie auf (vs. 6 % unter Placebo), die bei 48 % der Teilnehmer im Teplizumab-Arm als schwer eingestuft wurde (vs. keine schweren Lymphopenien unter Placebo). Die Lymphopenie besserte sich bei den meisten Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Gabe von Teplizumab, hielt bei einem Patienten aber bis Tag 105 an (13). Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren unter Teplizumab doppelt so häufig wie unter Placebo (52 % vs. 25 %) und bei 9 % der Patienten unter Teplizumab schwerwiegend (vs. 0 % unter Placebo). EBV-Reaktivierungen traten bei der Hälfte der seropositiven Patienten unter Teplizumab auf (vs. 0 % unter Placebo), wobei nur ein Patient symptomatisch war (Halsschmerzen, Rhinitis, Husten). Die EBV-DNA war durchschnittlich bis Tag 77 nachweisbar (zwischen 43 und 134 Tagen). In einer Analyse der EMA (14), die fünf Studien zu T1DM im Stadium 2 oder 3 einschloss, trat ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) bei 6,4 % der Patienten unter Teplizumab auf (vs. 1,1 % unter	gemessenen erhöhten Plasmaglukosewert standen. Aus diesem Grund ist eine Betrachtung der klinischen Symptome des manifesten Diabetes mellitus Typ 1 als eigenständiger Endpunkt nicht möglich. Trotz der genannten Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem primären Endpunkt stellt die erstmalige Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 – und damit das Fortschreiten der Erkrankung in das Stadium 3, die mit den typischen klinischen Symptomen des Diabetes und der Notwendigkeit einer dauerhaften Insulintherapie einhergeht – grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Für den primären Endpunkt in der Operationalisierung „Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab gegenüber Placebo. Im Median zeigte sich eine Verzögerung des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 von zwei Jahren durch Teplizumab im Vergleich zu Placebo. Allerdings zeigen die Daten der Ereigniszeitanalysen, dass eine deutliche Häufung an Ereignissen hinsichtlich der erstmaligen Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 bereits im Zeitraum von 3 bis 9 Monaten nach Studienbeginn nur bei Personen im Placeboarm auftrat – nicht jedoch bei den Personen, die Teplizumab erhielten. Auch im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde die hohe Anzahl an <u>frühen</u> Ereignissen der Diabetes-Manifestation im Placeboarm, die im

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Placebo), wobei 0,9 % der Patienten unter Teplizumab ein schwerwiegendes CRS erlitten (vs. 0 % unter Placebo). In dieser Analyse waren außerdem Transaminasen-Erhöhen unter Teplizumab deutlich häufiger als unter Placebo (ALT-Erhöhen: 24 % vs. 8 %). In Modul 4 führt der pU ALT-Erhöhen nur als UE auf, die zum Behandlungsabbruch führten (ein Patient unter Teplizumab). Die Fallzahl der Studie TN-10 ist deutlich zu gering, um seltene UE unter Teplizumab valide zu beurteilen.	Widerspruch zum erwarteten natürlichen Verlauf der Erkrankung stehen, als Kritikpunkt adressiert.¹⁰ <u>Lebensqualität</u> In der Studie TN-10 wurden keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie TN-10 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) von Studienbeginn bis zum Erreichen der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 oder bis Studienende erhoben. Aufgrund der häufigeren und früheren Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleichsarm ergeben sich Unterschiede in den Beobachtungszeiten. Die vorgelegten Auswertungen zum relativen Risiko (RR) aus dem Dossier sind aus diesem Grund nicht geeignet (davon ausgenommen ist der Endpunkt Abbruch wegen UE); vorliegend werden daher die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten berücksichtigt. Da die Behandlung in beiden Studienarmen jeweils 14 Tage betrug, konnten Abbrüche wegen UE nur in diesem Zeitraum auftreten. Für diesen Endpunkt werden die Daten aus dem Dossier berücksichtigt. <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i>

¹⁰ Teizeild: EPAR - Scientific conclusion - Divergent positions of CHMP
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/teizeild-epar-scientific-conclusion-divergent-positions-chmp_en.pdf

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die Gesamtrate der SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</i> In der Studie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE. <i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i> Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Teplizumab im Vergleich zu Placebo. <i>Spezifische UE</i> <i>Infektionen (UE), schwerwiegende Infektionen (SUE)</i> Im Detail zeigt sich für die Endpunkte Infektionen (UE) und schwerwiegende Infektionen (SUE) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Schwere Lymphopenie (UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)</i> Im Detail zeigt sich für die Endpunkte schwere Lymphopenie (UE) (CTCAE Grad ≥ 3) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE) jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Teplizumab im Vergleich zu Placebo.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Teplizumab nicht belegt ist. Die Studie TN-10 war zu kurz, um die langfristige Progressionsfreiheit zu einem klinisch manifesten T1DM zu untersuchen. Es wurden keine Daten zur Lebensqualität oder zu Akutkomplikationen des T1DM erhoben. Dem unklaren Nutzen von Teplizumab stehen signifikant häufigere schwere UE unter Teplizumab gegenüber. Klinisch hochrelevant erscheint das erhöhte Risiko für schwere Infektionen, potenziell lebensbedrohliche CRS-Verläufe und die häufigen, langanhaltenden EBV-Reaktivierungen, bei denen nicht auszuschließen ist, dass sie die Entstehung von onkologischen Erkrankungen, insbesondere Lymphomen, begünstigen. Schwere CRS-Verläufe unter immunmodulierenden, monoklonalen Autoantikörpern (wie z. B. anti-CD3-Antikörper) sind dokumentiert und können lebensbedrohlich sein (15). Im Kontext der Behandlung asymptomatischer gesunder Kinder ist dies regulatorisch besonders schwerwiegend (16). Die Anwendung von Teplizumab ist nicht zu trennen von der Frage nach der Identifikation von Patienten im Stadium 2 des T1DM ohne Verwandte mit Typ-1-Diabetes. Ein bevölkerungsweites Screening asymptomatischer Kinder würde erhebliche Ressourcen binden, die an anderer Stelle im Gesundheitswesen nicht mehr zur Verfügung stünden. Aktuell unterscheiden sich nach Einschätzung der AkdÄ die zur Verfügung stehenden Tests auf Autoantikörper hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität. Selbst bei hoher Spezifität der Tests ist aufgrund der niedrigen Prävalenz von häufigen falsch-positiven Ergebnissen auszugehen. Die Risiken und Folgen eines	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Teplizumab mit dem Wirkstoff Teplizumab, der 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 angewendet wird. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt. Für die Nutzenbewertung wurde die randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie TN-10 vorgelegt, in der Teplizumab gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten ab 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 untersucht wurde. Die an der Studie teilnehmenden Erwachsenen und Kinder waren mit mindestens einer weiteren Person verwandt, die bereits an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt war. In der Endpunktkategorie Mortalität traten während der Studie keine Todesfälle auf. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab gegenüber Placebo beim Endpunkt „Zeit bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1“; im Median wurde die Manifestation durch Teplizumab um zwei Jahre verzögert. Zu anderen patientenrelevanten Endpunkten wie diabetische Ketoazidosen und klinische Symptome liegen keine Daten vor. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Bei den Nebenwirkungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Teplizumab gegenüber Placebo im Endpunkt

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Screenings auf T1DM – psychische Belastungen der Betroffenen und ihrer Familien bei positivem Testergebnis, aber auch ein falsches Sicherheitsgefühl bei negativem Testergebnis – sind aus Sicht der AkdÄ in die Bewertung von Teplizumab einzubeziehen. In prospektiven Kohortenstudien entwickelten etwa 30 % der Kinder mit multiplen Autoantikörpern innerhalb von zehn Jahren nach Auftreten der Autoantikörper keinen T1DM (17). Dieser relevante Anteil gescreenter Personen würde durch ein Screening unnötigen psychischen Belastungen und Folgeuntersuchungen ausgesetzt werden. Die aktuell vorgelegten Studiendaten belegen nach Einschätzung der AkdÄ keinen klinisch relevanten Behandlungsvorteil durch Teplizumab, der die Einführung eines bevölkerungsweiten Screenings auf T1DM im Stadium 2 rechtfertigen könnte.	schwere UE sowie im Detail bei den schweren Lymphopenien und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich aufgrund des gezeigten Vorteils von Teplizumab im Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 ein Zusatznutzen, der im Ausmaß jedoch nicht quantifiziert werden kann. Bei der Aussagesicherheit wird angesichts der Einschränkung auf Personen mit familiärer Vorbelastung sowie weiterer Unsicherheiten in der Studie maximal von einem Anhaltspunkt ausgegangen. Zusammenfassend liegt für Teplizumab zur Verzögerung des Fortschreitens des Diabetes mellitus Typ 1 in das Stadium 3 bei Personen ab 8 Jahren im Stadium 2 des Typ-1-Diabetes ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten vor.
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Teplizumab bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von acht Jahren mit T1DM im Stadium 2 zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3 nicht belegt ist.	Die Einschätzung der AkdÄ wird zu Kenntnis genommen.

Literatur

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation "Teizeild® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung"; Januar 2026.
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“. Version 5.1, AWMF-Register-Nr. 057-013; 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“. Version 4, AWMF-Register-Nr. 057-016; 2023. Verfügbar unter: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2023/S3_DM_Kinder_Jugendliche_20231113_Langfassung.pdf.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Teplizumab for delaying the onset of stage 3 type 1 diabetes in people 8 years and over with stage 2 type 1 diabetes: Draft guidance consultation; August 2025. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10981/documents>.
5. Koeger M, Winkler C, Hummel S, Weiss A, Koutangni T, Yates M 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. doi: 10.2337/dc25-1021.
6. Koeger M, Winkler C, Hummel S, Weiss A, Koutangni T, Yates M 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: Supplementary Methods. *Diabetes Care* 2026; 49(3):393–400. doi: 10.2337/dc25-1021.
7. Ziegler A-G, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D et al. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in bavaria, germany. *JAMA* 2020; 323(4):339–51. doi: 10.1001/jama.2019.21565.
8. Mahon JL, Sosenko JM, Rafkin-Mervis L, Krause-Steinrauf H, Lachin JM, Thompson C et al. The TrialNet natural history study of the development of type 1 diabetes: objectives, design, and initial results. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(2):97–104. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00464.x.
9. Karges B, Prinz N, Placzek K, Datz N, Papsch M, Strier U et al. A comparison of familial and sporadic type 1 diabetes among young patients. *Diabetes Care* 2021; 44(5):1116–24. doi: 10.2337/dc20-1829.
10. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med* 2021; 13(583). doi: 10.1126/scitranslmed.abc8980.
11. Lledó-Delgado A, Preston-Hurlburt P, Currie S, Clark P, Linsley PS, Long SA et al. Teplizumab induces persistent changes in the antigen-specific repertoire in individuals at risk for type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2024; 134(18). doi: 10.1172/JCI177492.
12. Sanofi. TRIALNET-10 (TN-10) study design: A phase 2, randomized, double-blind, event-driven, placebo-controlled study in 76 patients, 8-49 years of age with Stage 2 T1D; 2026. Verfügbar unter: <https://www.tzielhdc.com/efficacy-safety>.
13. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(7):603–13. doi: 10.1056/NEJMoa1902226.
14. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Teizeild® (Teplizumab) – Assessment Report. Amsterdam; 13.11.2025. Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/teizeild-epar-public-assessment-report_en.pdf.

15. Liu LL, Skribek M, Harmenberg U, Gerling M. Systemic inflammatory syndromes as life-threatening side effects of immune checkpoint inhibitors: case report and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2023; 11(3). doi: 10.1136/jitc-2022-005841.
16. Duckworth CJ, Kreienkamp RJ, Rieger EC, Nguyen TH, Gaglia JL, Lennerz BS. An atypical presentation of cytokine release syndrome with signs of arthritis during treatment with teplizumab in a pediatric patient. *Diabetes Care* 2025; 48(4):e49-e50. doi: 10.2337/dc24-2322.
17. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309(23):2473–9. doi: 10.1001/jama.2013.6285.

**5.5 Stellungnahme: Dr. Antje Allendorf, Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kieslich
Universitätsmedizin Frankfurt**

Datum	04.06.2026
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Teplizumab - 2026-02-15-D-1295
Stellungnahme von	Dr. Antje Allendorf Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kieslich Universitätsmedizin Frankfurt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin SP Neurologie, Neurometabolik und Prävention mit Diabetologie und Endokrinologie Theodor-Stern-Kai 7 D-60590 Frankfurt am Main Telefon 069-6301-5560 Fax 069-6301-5765 Email: antje.allendorf@ukkfm.de matthias.kieslich@unimedizin-ffm.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Antje Allendorf, Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kieslich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seit September 2025 haben wir in unserem Zentrum insgesamt zehn Patienten mit Teplizumab behandelt, zunächst im Rahmen des Härtefallprogramms. Die Patienten befanden sich sämtlich im Stadium 2 des Typ-1-Diabetes und waren zwischen 11 und 62 Jahre alt. 5 Patienten hatten eine positive Familienanamnese und 5 Patienten hatten keinen Verwandten mit Typ 1 Diabetes in der Familiengeschichte. Die Behandlung erfolgte als 14-tägige vollstationäre Therapie. Die praktische Durchführung erwies sich als gut umsetzbar und wurde von den Patienten sowie ihren Familien sehr gut akzeptiert. Die Therapie zeigte in unserer Kohorte eine gute Verträglichkeit. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten nicht auf. Beobachtet wurden lediglich leichte Zytokinfreisetzungssyndrome, die klinisch unkompliziert verliefen und keine spezifischen therapeutischen Maßnahmen erforderten. Bei zwei Patienten wurde die Infusionslaufzeit vorsorglich verlängert um die Symptome zu minimieren. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet. Bei 2 Patienten kam es etwa 2-3 Wochen nach der Therapie zu einer Reaktivierung einer durchgemachten EBV-Infektion, die jedoch problemlos verliefen. Aus klinischer Sicht besonders bemerkenswert waren die Veränderungen der Stoffwechselfparameter. Bei mehreren Patienten waren bereits während der Behandlung positive Effekte	Die Ausführung über die Erfahrung der klinischen Experten in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Teplizumab werden zur Kenntnis genommen.

im kontinuierlichen Glukosemonitoring (CGM) erkennbar. Teilweise zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Time in Range (TIR), der auch im weiteren Verlauf anhielt. Darüber hinaus wurde bei einzelnen Patienten eine Abnahme des HbA1c um einen Prozentpunkt beobachtet.

Die positiven Veränderungen waren nicht nur in den Laborparametern, sondern auch im klinischen und insbesondere im privaten Alltag der Betroffenen nachvollziehbar. Die Verbesserungen im CGM waren für Patienten und Familien unmittelbar sichtbar und führten zusätzlich zu einer hohen Akzeptanz der Therapie.

Besonders hervorzuheben ist, dass bislang bei keinem der behandelten Patienten eine Manifestation eines klinischen Typ-1-Diabetes, Stadium 3 aufgetreten ist. Darüber hinaus zeigten die bisher vorliegenden Verlaufsdaten stabile C-Peptid-Werte als Ausdruck einer erhaltenen Betazellfunktion.

Teplizumab stellt aus unserer Sicht die erste krankheitsmodifizierende Therapieoption zur Verzögerung der Manifestation eines Typ-1-Diabetes dar. Die Möglichkeit, die Erkrankungsprogression aufzuhalten oder zumindest zu verlangsamen und die körpereigene Insulinsekretion länger zu erhalten, besitzt für die betroffenen Patienten eine erhebliche medizinische Bedeutung. Gleichzeitig ist der Gewinn an Zeit ohne manifeste Erkrankung und Insulintherapie für Patienten und Familien von hohem psychosozialen Wert.

Hierzu ist zu sagen, dass das klinische Stadium 3 des T1DM mit großen Einschränkungen für Patientinnen und Patienten einher geht: Die zwingend notwendige Insulingabe macht eine häufige Blutzuckermessung notwendig und zieht eine sorgfältige Abstimmung von Nahrungsaufnahme ("Zählung der Kohlenhydrate"), körperlicher Aktivität (Sport) und Insulinzufuhr nach sich. Diese Abstimmung greift tief in die Lebensführung der Betroffenen ein, erfordert eine gute Disziplin und Planung und führt

damit in der Regel zu erheblichen Einschränkungen - insbesondere in Kindheit und Jugend. Die zeitliche Verschiebung der Manifestation kann im Alltag praktische Bedeutung haben, u. a.: Im frühen Schulalter (u.a. Vorschulalter) kein Bedarf an Insulintherapie, wodurch der Schulalltag ohne Krankheits-Stigma und zusätzliche medizinische Maßnahmen oder Hilfspersonal organisiert werden kann und außerdem die soziale Teilhabe erleichtert. Beim Wechsel auf eine weiterführende Schule zunächst keine Notwendigkeit für strukturierte Betreuung oder Unterstützung im Unterricht aufgrund einer manifesten Erkrankung und keine Einschränkungen bei Aktivitäten wie z.B. Sport oder Klassenfahrten. Konkret standen 2 Patienten unserer Kohorte an einer Weggabel ihres Lebens, so konnte der 4. Patient seine Abschlussphase in der Schule und den Beginn seiner Ausbildung ohne Einschränkungen durch die Erkrankung bestehen und genießen, da eine Insulinpflicht noch nicht besteht. Die 7. Patientin wird ohne Manifestation ein Schulauslandsjahr bestreiten können. Die bisherigen Erfahrungen in unserer klinischen Praxis bestätigen die gute Verträglichkeit, die sichere Anwendbarkeit im Versorgungsalltag sowie einen relevanten klinischen Nutzen von Teplizumab. Vor dem Hintergrund des hohen individuellen und gesellschaftlichen Nutzens einer Verzögerung der Manifestation des Typ-1-Diabetes bewerten wir das Nutzen-Risiko-Verhältnis als sehr günstig. Zusammenfassend unterstützen unsere bisherigen Real-World-Erfahrungen den Einsatz von Teplizumab bei Personen mit Stadium-2-Typ-1-Diabetes und hohem Risiko für die Entwicklung eines klinisch manifesten Typ-1-Diabetes. Insbesondere im Kindesalter bedeutet jedes Jahr ohne klinisch manifesten Diabetes	
---	--

ein gewonnenes Jahr nicht nur unbeeinträchtigter Lebensqualität, sondern auch unbelasteter Entwicklung. Diese Beobachtungen wurden unter Alltagsbedingungen außerhalb kontrollierter klinischer Studien erhoben und spiegeln somit die Versorgungssituation im klinischen Routinebetrieb wider.	

-

5.6 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2026
Stellungnahme zu	Teplizumab (Teizeild)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Tobias Herden, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2026 eine Nutzenbewertung zu Teplizumab (Teizeild) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht. Teplizumab ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2, zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG zieht die randomisierte kontrollierte Studie TN-10 für Patient:innen mit familiärer Vorbelastung heran. Hier ergäben sich keine Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patient:innen ohne familiäre Vorbelastung läge keine geeignete Studie vor. Folglich sieht das IQWiG für beide Subgruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies mit Vorteilen in der Endpunktkategorie Morbidität.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere	<u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo kann in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschluss nachgelesen werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Teplizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Juni 2026
von 13:00 Uhr bis 14:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Herr Azabdaftari
Herr Karuza
Frau Wolff
Frau Zietze

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Dr. Biester

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

Herr Prof. Dr. Seufert

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

Herr PD Dr. Kummer
Herr Dr. Ziegler

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

Frau PD Dr. Hammersen
Herr Dr. Klinge

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

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

Angemeldete Teilnehmende für **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Baudisch
Frau Dr. Bocuk

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Nies: Sie dürfen trotzdem.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

einmal illustriert worden sind. Es endet aber mit der Schlussfolgerung, dass sich mangels direkter Messung von Lebensqualitätseffekten und Langzeiteffekten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt.

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

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

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

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

Frau Dr. Nies: Wer möchte dazu etwas sagen?

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

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

Frau Dr. Nies: Frage beantwortet, Frau Bickel?

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

Frau Dr. Nies: Nein, fragen Sie gerne.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Ich wollte nur noch einmal die Auffassung von Herrn Gallwitz unterstützen. Ich glaube, man kann die Frage der Anwendung von Teplizumab fast nicht von

der Idee eines großen Screening-Programms trennen; denn normalerweise, ohne ein Screening, sehen wir die Patienten im Stadium 1 oder 2 gar nicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau PD Dr. Hammersen (AkdÄ): Genau. Ich denke, da ist es wirklich wichtig, zu trennen. Es wurde gesagt, Teplizumab verhindert Ketoazidosen. Es wurde ja gezeigt, dass beim Screening in der Fr1da-Kohorte sehr viel weniger Ketoazidosen vorhanden waren als in der Gesamtpopulation. Das muss man sicher noch über die Zeit beurteilen; denn wir beobachten auch in Bayern, dass ein Kind, bei dem ein Fr1da-Screening stattgefunden hat, zwei Monate später mit einem manifesten Typ-1-Diabetes kommt und die Eltern aus allen Wolken fallen, weil sie sagen: Der Kinderarzt hat uns gesagt, das kann das Kind nicht bekommen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

auch schon Fälle, in denen die Krankenkassen es vollstationär haben wollten; dann haben wir es so gemacht. Grundsätzlich ist es aber tagesstationär möglich.

Frau Dr. Nies: Herr Professor Seufert, Bestätigung?

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

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

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

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

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

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

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

Herr Hastedt: Ja, sowohl als auch.

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

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

Frau Dr. Nies: Auch gerne.

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

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

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

Frau Dr. Nies: Bestätigung, Frau Allendorf?

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Nies: Wer möchte dazu was sagen?

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

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

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

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

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

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

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

Herr Möhler: Gut, danke.

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

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

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

Herr Kummer hat auch sehr richtig ausgeführt, dass wir durchaus beschrieben haben und uns vorstellen können, was die potenziellen Vorteile dieser medianen Verzögerung um zwei Jahre sein könnten. Das könnte eine verbesserte Lebensqualität sein. Das könnte eine verzögerte Verschlechterung der Lebensqualität oder eine verzögerte Verschlechterung der Symptomatik, wie beispielsweise Fatigue, sein. Aber das wurde hier in der Studie nicht erhoben.

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

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

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

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

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

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

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

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Ja, das kann ich gerne machen. Ich würde gerne gleich an Herrn Herr Azabdaftari für die Mehrheit der Fragen übergeben, aber kurz einführend, weil Sie das erwähnt hatten, Frau Preukschat: Es ist auch kein ungewöhnlicher Vorgang, dass es beim CHMP abweichende Meinungen gibt, die dann, wie Sie beschrieben haben, dokumentiert werden. Es gab ein einziges Mitglied, das hier eine abweichende Meinung dokumentiert hat. Die deutliche Mehrheit hat demnach die Zulassung befürwortet. Es gibt doch einen breiten wissenschaftlichen Konsens über das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Teplizumab.

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

Herr Azabdaftari (Sanofi-Aventis): Ich probiere mal, die Fülle an Fragen zu beantworten. Ich würde praktisch chronologisch von hinten starten. Sie hatten kurz noch einmal die TN-01-Studie angesprochen. Das ist in der Tat eine prospektive Kohortenstudie, die durch das TrialNet-Konsortium durchgeführt wird und nicht durch uns. Also haben wir leider auch keinen Zugriff auf patientenindividuelle Rohdaten. Und die Patienten in der TN-01-Studie wurden

nicht regelmäßig mit Teplizumab behandelt. Nur diejenigen Patienten, die nach Ende der TN-10 nicht manifestiert waren, konnten in die TN-01 wechseln. Aus diesem Grund haben wir dazu tatsächlich keine weiteren Daten.

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Nies: Herr Biester.

Herr Dr. Biester (DDG): In der Regel setzen wir Insulinpumpen bei allen Kindern im Vorschulalter sofort ein. Bei größeren Kindern hängt es ein bisschen von der Individualität des Zentrums ab. Entweder wird mit einer subkutanen Insulintherapie mit mehrfach täglichen Insulininjektionen begonnen, sowohl mit schnellem Mahlzeiteninsulin als auch mit einem Langzeitinsulin, oder im höheren Alter bei manchen auch direkt mit der Pumpe. Glukosesensoren werden heute eigentlich bei allen Kindern direkt ab der klinischen Manifestation eingesetzt. Nach unserem Kinderregister ist es bei über 96 Prozent der Kinder in Deutschland der Fall, dass sie alle einen Glukosesensor bekommen.

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

Und ich weiß nicht, was man dann noch zur Lebensqualität fragen muss, wenn man einen Anspruch auf einen Grad der Behinderung hat. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Nies: Herr Ermisch.

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

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

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

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

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

Und zur Frage, woher die Kinder kommen: Es ist schon korrekt, dass der allergrößte Teil aus dieser Studienpopulation kommt. Es kommen aber auch Eltern, die einfach von der Möglichkeit wissen. Viele Menschen sind in den sozialen Medien unterwegs – das muss man, glaube ich, nicht betonen –, auch zu gesundheitsspezifischen Themen. Und es ist durchaus bekannt, dass man heutzutage das Risiko eines Typ-1-Diabetes testen kann, sodass dann auch diese Fragen kommen. Das sind selbstverständlich – da gebe ich Ihnen recht – noch sehr geringe Zahlen. Der allergrößte Teil kommt aus diesen Studien. Aber wir sind ja froh, dass es so ist und dass die Ketoazidose-Wahrscheinlichkeit – das hat die Fr1da-Studie sehr gut gezeigt – bei einer Manifestation von circa 40 Prozent – das ist immer etwas unterschiedlich – auf circa 2,5 Prozent gesenkt wird. Und das ist bei 4.000 Neuerkrankungen von Kindern, die wir im Jahr haben, schon eine Wahnsinnszahl, wenn man bedenkt, dass diese sonst auch noch alle intensivmedizinisch, intensivpflichtig werden. Das vielleicht nur kurz dazu. – Danke schön.

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

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

zwei bis drei Jahren werden wir hoffentlich eine Datenlage zu bereits detektierten Kindern bekommen.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Möhler: Okay, machen wir es intern.

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

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

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

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

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

Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Nachmittag. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 14:18 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, ≥ 8 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Teplizumab
- **Handelsname:** Teizeild
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 1 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2026-02-15-D-1295

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1

(PDF 466,65 kB)

Modul 2

(PDF 780,12 kB)

Modul 3

(PDF 2,13 MB)

Modul 4

(PDF 2,25 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 876,36 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,22 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Teplizumab (Teizeild)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Kinder ab einem Alter von 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2, bei denen (noch) kein klinisch manifester Diabetes mellitus Typ 1 vorliegt, zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3

zweckmäßige Vergleichstherapie für Teplizumab: Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Dezember 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 856,19 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,09 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2026
 - Mündliche Anhörung: 22.06.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2026** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Teplizumab - 2026-02-15-D-1295*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.06.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))