

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Teplizumab (Teizeild®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abkürzungsverzeichnis	3
1.1 Administrative Informationen	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	6
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	7
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	8
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	12
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	16
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	8
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	16
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>)
CMV	Zytomegalievirus (<i>Cytomegalovirus</i>)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
EBV	Epstein-Barr-Virus
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	<i>International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification</i>
ID	Identifikationsnummer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LS	<i>Least Squares</i>
NE	Nicht evaluierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
rRR	Umgekehrtes relatives Risiko (<i>Reversed Risk Ratio</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T1D	Typ-1-Diabetes
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Lützowstraße 107 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi Winthrop Industrie
Anschrift:	82 Avenue Raspail 94250 Gentilly Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Teplizumab
Handelsname:	Teizeild®
ATC-Code:	A10XX01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	36929
Pharmazentralnummer (PZN)	19270127
ICD-10-GM-Code	R73.00
Alpha-ID	I136930
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: <i>International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification</i> ; ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Teplizumab ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit Typ-1-Diabetes (T1D) im Stadium 2 zur Verzögerung des Fortschreitens des T1D in das Stadium 3	08.01.2026	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. T1D: Typ-1-Diabetes		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	Beobachtendes Abwarten
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>T1D: Typ-1-Diabetes</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

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

- Beobachtendes Abwarten

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die zugelassene Indikation von Teplizumab zur Verzögerung des Fortschreitens von T1D in das Stadium 3 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teplizumab liegt mit der Studie TN-10 eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie vor. Die Studie TN-10 ist ereignisgetrieben, die mediane

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beobachtungsdauer lag bei etwa 106 Wochen (24,5 Monaten), so dass eine Beobachtung über mindestens 24 Wochen gewährleistet ist.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Einordnung des Ausmaßes erfolgte gemäß den Schwellenwerten des IQWiG-Methodenpapiers (Version 7.0, Abschnitt 3.3.3) auf Basis des Relativen Risikos (RR) bzw. des umgekehrten RR (rRR) für binäre Endpunkte, der *Hazard Ratio* (HR) für TTE-Endpunkte sowie des Hedges' g für kontinuierliche Endpunkte.

Die Ergebnisse einschließlich der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Teplizumab gegenüber der zVT sind in Tabelle 1-7 dargestellt.

Tabelle 1-7: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens von Teplizumab gegenüber der zVT

Nutzendimension/ Endpunkt	Teplizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Keine Todesfälle in der Studie TN-10			
Morbidität			
Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D			
Zeit bis zum klinisch manifesten T1D	HR	0,41 [0,22; 0,78]; 0,0066	Beträchtlicher Zusatznutzen
C-Peptid			
Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	LS Mean Difference	-0,21 [-0,53; 0,12]; 0,2107	Zusatznutzen nicht belegt
	Hedges' g	-0,40 [-1,02; 0,23]	
Veränderung der C-Peptid-ln (AUC + 1) nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	LS Mean Difference	-0,07 [-0,18; 0,03]; 0,1762	Zusatznutzen nicht belegt
	Hedges' g	-0,43[-1,05; 0,20]	
Sicherheit und Verträglichkeit			
Gesamtraten der UE			
Gesamtrate der jeglichen UE	rRR ^a	0,70 [0,55; 0,90]; 0,0044	Geringer Nachteil
Gesamtrate der schweren UE	rRR ^a	0,16 (0,05; 0,49); 0,0013	Erheblicher Nachteil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Teplizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate der SUE	rRR ^a	0,20 [0,02; 1,57]; 0,1250	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtrate der UE, die zum Behandlungsabbruch führen	RR	0,36 [0,03; 3,99]; 0,4080	Zusatznutzen nicht belegt
UE nach SOC und PT^b			
Jegliche UE nach SOC und PT			
Jegliche UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	rRR ^a	0,17 [0,07; 0,43]; 0,0003	Erheblicher Nachteil
Jegliche UE nach SOC und PT – PT Lymphopenie	rRR ^a	0,09 [0,02; 0,34]; 0,0007	Erheblicher Nachteil
Jegliche UE nach SOC und PT – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	rRR ^a	0,48 [0,24; 0,94]; 0,0325	Geringer Nachteil
Jegliche UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	rRR ^a	0,21 [0,07; 0,65]; 0,0075	Erheblicher Nachteil
Schwere UE nach SOC und PT			
Schwere UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	rRR ^a	0,03 [NE; NE]; 0,0145	Erheblicher Nachteil
Schwere UE nach SOC und PT – PT Lymphopenie	rRR ^a	0,03 [NE; NE]; 0,0145	Erheblicher Nachteil
<p>a: Bei RR > 1 wird das rRR angegeben.</p> <p>b: Dargestellt sind die Ergebnisse, für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht.</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>); KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; NE: Nicht evaluierbar; OGTT: Orale Glukosetoleranztest; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; rRR: Umgekehrtes relatives Risiko (<i>Reversed Risk Ratio</i>); SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T1D: Typ-1-Diabetes; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren im Stadium 2 des T1D	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. T1D: Typ-1-Diabetes		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die zugelassene Indikation von Teplizumab zur Verzögerung des Fortschreitens von T1D in das Stadium 3 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2. Die Bewertung beruht auf der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-II-Studie TN-10 (Evidenzstufe Ib). Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA am 29.02.2024 festgelegten zVT („Beobachtendes Abwarten“), welche durch den Kontrollarm der Studie TN-10 umgesetzt wird. Die in der Studie TN-10 untersuchte Patientenpopulation, die Intervention und Vergleichstherapie, die Studiendauer und die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte erlauben eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Teplizumab im Vergleich zur zVT, sodass die Aussagen mit der Aussagesicherheit eines Hinweises abgeleitet werden können.

In der Gesamtschau zeigt Teplizumab einen statistisch signifikanten Vorteil im zentralen Endpunkt „Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D“. Nach 7 Jahren waren noch 54,5 % der Patienten im Teplizumab-Arm ohne klinisch manifesten T1D, während es im Placebo-Arm nur noch 28,1 % waren. Die mediane Verzögerung von etwa 2 Jahren, die aus einer längeren Erhaltung der β -Zellfunktion resultiert, stellt einen erheblichen patientenrelevanten Nutzen dar, da sie den Beginn der Insulinpflichtigkeit hinauszögert und eine verlängerte Phase ohne hyperglykämische Stoffwechsellage und ohne exogene Insulintherapie erlaubt. Diese Verzögerung verbessert zudem die Prognose zum Zeitpunkt der Manifestation und reduziert die physischen und psychischen Belastungen einer dauerhaften Blutzuckerkontrolle in erheblichem Maße – sowohl für Betroffene als auch für deren Familien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Endpunkt „C-Peptid“ zeigt einen konsistenten numerischen Vorteil zugunsten von Teplizumab, der auf einen besseren Erhalt der insulinproduzierenden β -Zellen und damit auf einen besseren Erhalt der endogenen Insulinsekretion hinweist. Das Erreichen eines statistisch signifikanten Ergebnisses wird durch die fehlende Nachbeobachtung nach klinischer Manifestation deutlich erschwert. Der beobachtete Vorteil ist dennoch als klinisch relevant und patientenrelevant einzustufen, da eine länger verbleibende endogene Insulinproduktion nachweislich mit einer besseren glykämischen Kontrolle und einem geringeren Risiko für Hypoglykämien und mikrovaskuläre Komplikationen assoziiert ist. Insgesamt ergibt sich für die Kategorie Morbidität ein Zusatznutzen in **beträchtlichem Ausmaß**.

Im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit traten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab auf. Die beobachteten transienten Lymphopenien stellen eine für diese immunmodulierende Therapie aufgrund ihres Wirkmechanismus erwartbare, reversible pharmakodynamische Reaktion dar, die keinen Einfluss auf die Behandlungsdurchführung hatten. Die transiente Lymphopenie ist eine Folge der vorübergehenden Margination von Lymphozyten, nicht von deren Depletion. Im Studienverlauf der Studie TN-10 führte kein Fall von Lymphopenie zu einem Abbruch der Behandlung. Zudem wurden keine SUE im Zusammenhang mit Lymphopenie berichtet.

Signifikante Unterschiede für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sind ebenfalls auf die akute Immunmodulation durch Teplizumab zurückzuführen. Teplizumab bewirkt über anti-CD3-vermittelte Modulation von T-Zellen funktionelle Veränderungen, einschließlich veränderter Stoffwechselprozesse, Induktion der Zellteilung sowie Aktivierung von Effektorfunktionen wie Zytokinausschüttung und zytolytischer Aktivität. Diese immunmodulatorischen Effekte können sowohl eine vorübergehende Beeinflussung der Immunantwort gegenüber akut auftretenden Infektionen als auch immunvermittelte Hautreaktionen, wie Ausschläge, erklären. Es traten in der Studie TN-10 insgesamt vier Fälle von schweren Infektionen auf, von denen jedoch lediglich ein Ereignis (Pneumonie) als wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurde.

Insgesamt stellen die oben beschriebenen transienten Ereignisse im Rahmen der 14-tägigen Einmaltherapie mit Teplizumab den langfristigen, beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität nicht in Frage. In der Gesamtabwägung aller Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Teplizumab gegenüber der zVT.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

Bei T1D handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem die insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas angreift und zerstört. Diese progressive Zerstörung führt zu einem erheblichen oder absoluten Insulinmangel, da der Körper kaum oder kein eigenes Insulin mehr produzieren kann, welches entscheidend für die Regulation des Blutzuckerspiegels ist. Ohne Behandlung führt der fortschreitende Insulinmangel von Dysglykämie zu Hyperglykämie bis hin zur diabetischen Ketoazidose, diabetischem Koma und Tod. Unter Insulintherapie kann es, abhängig von der Güte der glykämischen Kontrolle und der Krankheitsdauer, langfristig zu schwerwiegenden Komplikationen wie diabetischer Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie sowie kardiovaskulären Erkrankungen kommen.

Betroffene sind lebenslang auf exogene Insulinzufuhr angewiesen. Patienten mit T1D leiden unter hoher psychischer Belastung und haben ein erhöhtes Risiko für komorbide psychische Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen, kognitive Beeinträchtigungen und Essstörungen. Diese Komorbiditäten erschweren die Stoffwechselkontrolle und begünstigen mikro- und makrovaskuläre Komplikationen. Bei Kindern und Jugendlichen mit T1D kann es zudem zu entwicklungsbezogenen Komorbiditäten wie Wachstumsverzögerungen und Pubertätsstörungen kommen. Sowohl die Lebensqualität als auch die Lebenserwartung der Betroffenen sind durch das intensive tägliche Diabetesmanagement und die bestehenden Komorbiditäten gegenüber denen der Allgemeinbevölkerung vermindert.

Die Krankheitsprogression des T1D umfasst 3 bzw. nach einer neueren Einteilung 4 Stadien. Stadium 1 und 2 verlaufen asymptomatisch und sind durch Nachweis von mindestens zwei Inselautoantikörpern definiert, also dem Nachweis von Autoimmunität gegen β -Zellen. Stadium 1 ist durch eine Normoglykämie charakterisiert, während bei Stadium 2 eine bereits messbare Dysglykämie vorliegt, die durch standardisierte Diagnosekriterien nachgewiesen wird, jedoch vor dem Auftreten von Hyperglykämie und klinischen Symptomen des T1D. Stadium 3 beginnt mit der klinischen Manifestation des T1D und beinhaltet die darauffolgende Zeit mit weiter nachlassender β -Zellfunktion. Dem wird von einigen Expertengruppen das Stadium 4 des etablierten Langzeit-T1D zur Seite gestellt, in dem der Verlust der β -Zellfunktion abgeschlossen ist und sich kaum noch Änderungen in der Therapie ergeben.

T1D kann sich sowohl im Kindes- und Jugendalter als auch im Erwachsenenalter manifestieren. Die Mehrheit der Neuerkrankungen tritt mit 57 % bei Erwachsenen auf, während 43 % im Kindesalter auftreten. Bei Kindern und Jugendlichen weist der T1D einen Erkrankungsgipfel auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Therapie des T1D zielt laut S3-Leitlinie der Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) vor allem darauf ab, die immer noch vorhandene Exzess-Mortalität gegenüber Menschen ohne T1D zu senken. Dem Erhalt der Betazellfunktion kommt dabei eine wichtige Rolle zu. Weitere wichtige übergeordnete Therapieziele sind der Erhalt der Lebensqualität und der beruflichen und gesellschaftlichen Teilhabe. Bisher standen zur Behandlung des T1D ausschließlich Insulintherapien zur Verfügung und Patienten mit T1D wurden im klinischen Alltag erst im manifesten, symptomatischen T1D Stadium 3 behandelt. Insuline können jedoch die Betazellfunktion nicht erhalten, und obwohl dank moderner Insuline und technischer Hilfsmittel T1D heute besser behandelt werden kann, bleibt die Therapie komplex, belastend und risikobehaftet.

Das Alter beim Übergang des Typ-1-Diabetes von Stadium 2 in das klinische manifeste Stadium 3 ist ein zentraler Prädiktor für die langfristige Krankheitslast. Eine frühe klinische Manifestation geht mit einer deutlich erhöhten Reduktion der Lebenserwartung einher. Mit zunehmendem Diagnosealter sinkt das relative Risiko zwar ab, bleibt jedoch konsistent erhöht.

Teplizumab ist die erste krankheitsmodifizierende Therapie des T1D und die erste, die durch den Erhalt der β -Zellfunktion die klinische Manifestation des T1D hinauszögern kann. Dadurch bleibt die körpereigene Insulinsekretion länger erhalten. Die bewirkte Verzögerung der Erkrankung geht einher mit einer Verringerung der Krankheitsdauer, einer Verzögerung der massiven psychosozialen Belastung, der Betroffene und ihre Angehörigen bei einem T1D im Stadium 3 ausgesetzt sind, sowie mit einer möglicherweise besseren Stoffwechselkontrolle bei Eintritt in das Stadium 3. Zudem wird wertvolle Zeit zur Vorbereitung auf das Eintreten des klinisch manifesten T1D gewonnen.

Insgesamt besteht ein großer, bisher ungedeckter Bedarf an krankheitsmodifizierenden und präventiven Behandlungsmöglichkeiten bei T1D. Der Früherkennung des T1D und einer krankheitsmodifizierenden frühen therapeutischen Intervention kommt entsprechend ein hoher therapeutischer Stellenwert zu, da eine Verzögerung des T1D deutliche klinisch relevante Vorteile für den Patienten hat. Mit Teplizumab steht hierfür erstmals eine wirksame Therapie zur Verfügung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	57.289
A	Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	10.159
A	Erwachsene mit T1D im Stadium 2	47.130
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. T1D: Typ-1-Diabetes		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren T1D im Stadium 2	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren T1D im Stadium 2	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	57.289
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. T1D: Typ-1-Diabetes				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	1. Behandlungsjahr ^b : 160.272,48 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Therapie mit Teplizumab erfolgt in einem einmaligen Behandlungszyklus. T1D: Typ-1-Diabetes		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	1. Behandlungsjahr und Folgejahre: Patientenindividuell unterschiedlich ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Anfallende Kosten durch frühere Manifestation des T1D Stadium 3 müssen berücksichtigt werden (vgl. Modul 3 Abschnitt 3.3.5). T1D: Typ-1-Diabetes				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

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

Laboruntersuchungen und Impfungen vor Beginn der Behandlung

- Vor Beginn der Behandlung mit Teplizumab sollten ein großes Blutbild und Leberenzymtests durchgeführt werden.
- Die Anwendung von Teplizumab ist nicht empfohlen bei Patienten mit (siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation):
 - Lymphozytenzahl weniger als $1,0 \times 10^9$ Lymphozyten/l
 - Hämoglobin unter 100 g/l
 - Thrombozytenzahl kleiner als 100×10^9 Thrombozyten/l
 - Absoluter Neutrophilenzahl geringer als $1,5 \times 10^9$ Neutrophile/l
 - Erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werten um mehr als das 2-Fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) oder erhöhten Bilirubinwerten um mehr als das 1,5-Fache des ULN
 - Laborbestätigter oder klinischer Nachweis einer akuten Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder dem Zytomegalievirus (CMV)
 - Aktiven schwerwiegenden Infektionen oder chronischen aktiven Infektionen außer lokalisierten Hautinfektionen
- Alle altersgerechten Impfungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Teplizumab verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation für eine detaillierte Anleitung).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Prämedikation***

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

Dosierung

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

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

Versäumte Dosis/Dosen

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

Unterbrechung der Behandlung

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

Die Unterbrechung der Behandlung sollte 3 Tage nicht überschreiten. Die Verabreichung kann durch Gabe aller verbleibenden Dosen an aufeinanderfolgenden Tagen fortgesetzt werden, um den 14-tägigen Behandlungszyklus abzuschließen (z. B. wenn Dosierungen an Tag 4 und 5 ausgelassen werden, kann die Behandlung an Tag 6 mit der für Tag 4 vorgesehenen Dosierung wieder aufgenommen werden).

Die Behandlung sollte dauerhaft abgebrochen werden bei:

- Erhöhten Leberenzymwerten (ALT- oder AST-Werte um mehr als das 5-fache des ULN) oder Bilirubin-Werten um mehr als das 3-fache des ULN
- Anhaltender schwerer Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9$ Lymphozyten/l, die 1 Woche oder länger andauert)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Klinisch relevanter (Entscheidung des Arztes auf Basis der individuellen Patientendaten) Verringerung der Thrombozytenzahl, Neutrophilenzahl oder des Hämoglobinwerts über 3 aufeinanderfolgende Tage
- Entwicklung einer schwerwiegenden Infektion

Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation.

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten***

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

Körpergewicht

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

Gegenanzeigen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

Dauer der Haltbarkeit***Ungeöffnete Durchstechflasche***

3 Jahre

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

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

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

Spritzenbasierte Infusionen

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).

Nicht einfrieren.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufrecht lagern.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***Vorbereitung für die intravenöse Verabreichung***

- Teplizumab muss vor der Anwendung verdünnt werden. Hierfür ist eine Verdünnung in zwei Schritten erforderlich.
- In Vorbereitung auf die Verdünnung ist die Durchstechflasche vor der Anwendung visuell (die Lösung sollte klar und farblos sein) zu überprüfen. Nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind.
- Es sind aseptische Techniken zur Vorbereitung zu verwenden. Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung.
- Die Infusion ist unverzüglich nach der Verdünnung zu beginnen. Falls die verdünnte Infusionslösung nicht unverzüglich verwendet wird, lagern Sie sie gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

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

Risk-Management-Plan

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

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