

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teplizumab (Teizeild[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1. Fortschreiten des T1D in 3 bzw. 4 Stadien.	9
Abbildung 2-2. Autoimmunität bei T1D. Vergleich zwischen Stoffwechsel-gesunden Menschen und Menschen mit T1D.	10
Abbildung 2-3. Wirkmechanismus des humanisierten mAk Teplizumab durch Bindung an CD3ε-Ketten des T-Zell-Rezeptor-Komplexes.	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Differenzierungscluster (<i>Cluster of Differentiation</i>)
CD3 ϵ	Epsilon-Kette von CD3
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische 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.
GAD-65	Glutamatdecarboxylase-65 (<i>Glutamic Acid Decarboxylase-65</i>)
GRZB	Granzym B
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
HbA1c	Hämoglobin A1c (glykiertes Hämoglobin)
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
IA-2	Insulinom-assoziiertes Antigen 2
IFN- γ	Interferon γ
IL	Interleukin
mAk	monoklonaler Antikörper
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
OGTT	Oraler Glukose-Toleranztest
PD1	Programmierter Zelltod-Protein 1 (<i>Programmed Cell Death Protein 1</i>)
PDL1	Programmierter Zelltod-Protein-1-Ligand (<i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>)
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

T1D	Typ-1-Diabetes
TCR	T-Zell-Rezeptor (<i>T Cell Receptor</i>)
TGF- β	Transformierender Wachstumsfaktor β (<i>Transforming Growth Factor β</i>)
Th-Zelle	T-Helfer-Zelle
Tc-Zelle	zytotoxische T-Zelle (<i>Cytotoxic T Cell</i>)
TNF- α	Tumor-Nekrosefaktor α (<i>Tumor Necrosis Factor α</i>)
Treg	regulatorische T-Zellen
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
ZnT8	Zinktransporter 8

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

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

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

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Teplizumab
Handelsname:	Teizeild®
ATC-Code:	A10XX01
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19270127	EU/1/25/1998	2 mg/2 ml	1 Durchstechflasche
PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Typ-1-Diabetes mellitus (T1D) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die durch die progrediente, irreversible Zerstörung von insulinproduzierenden β -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas charakterisiert ist. Dies führt zu einem meist absoluten Insulinmangel, da die körpereigene Insulinproduktion weitgehend ausfällt. Dadurch entsteht eine lebenslange Abhängigkeit von exogenem Insulin, um den Blutglukosespiegel zu kontrollieren [83]. Bei Patienten mit genetischer Prädisposition wird die T1D-Pathogenese durch ein immunologisches und/oder umweltbedingtes Trigger-Ereignis ausgelöst [5, 6, 24].

Zu den T1D-Risikofaktoren gehören unter anderem frühe virale Infektionen, die Zusammensetzung des Darmmikrobioms und die Zusammensetzung der Ernährung im Säuglingsalter [8, 16–18, 26, 27, 63]. Die Manifestation des T1D kann in jungen Lebensjahren, jedoch auch erst im späteren Lebensalter erfolgen [21]. Die Mehrheit der Neuerkrankungen tritt mit 57 % bei Erwachsenen auf, während 43 % im Kindesalter auftreten [30, 78]. Eine detaillierte Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des T1D wird im Modul 3 aufgeführt.

Der T1D beruht, anders als der Typ-2-Diabetes, auf einer Störung des Immunsystems. Das Immunsystem kann in 2 Komponenten eingeteilt werden: die angeborene, unspezifische und die erworbene, spezifische Immunantwort. Beide Komponenten sind für eine effektive Immunreaktion entscheidend [54]. Für die dem T1D zugrunde liegende Autoimmunreaktion ist die spezifische Immunantwort von besonderer Bedeutung.

Die Zellen des spezifischen Immunsystems reagieren auf die ihnen von antigen-präsentierenden Zellen präsentierte Antigene und leiten bei entsprechendem co-stimulatorischen Signal eine zielgerichtete Immunantwort ein [7, 31, 43]. Diese besteht aus einer zellulären Abwehrreaktion und der Bildung von spezifischen Antikörpern [54].

Wichtige Bestandteile der spezifischen Immunantwort sind 2 Zelltypen: B- und T-Zellen. B-Zellen produzieren antigenspezifische Antikörper und sezernieren sie in die Körperflüssigkeiten [57]. Dies wird als humorale Immunantwort bezeichnet. T-Zellen dagegen stellen die zelluläre Immunantwort sicher. Während die von B-Zellen sezernierten Antikörper an freie Antigene binden können, erkennen T-Zellen nur Antigene, die auf der Oberfläche körpereigener Zellen durch den Haupthistokompatibilitätskomplex (*Major Histocompatibility Complex*, MHC) präsentiert werden [54]. Dabei binden T-Zellen mit ihrem T-Zell-Rezeptor (*T-Cell Receptor*, TCR) an die mit MHC-Proteinen komplexierten Antigene [29, 70, 86]. Es gibt 3 Haupttypen von T-Zellen: T-Helfer-Zellen (Th-Zellen), zytotoxische T-Zellen (*Cytotoxic T Cells*, Tc-Zellen) und regulatorische T-Zellen (Treg) [19].

Obwohl sie unterschiedliche Funktionen haben, sind die Untergruppen der T-Zellen morphologisch nicht unterscheidbar. Sie können jedoch durch Zelloberflächenmoleküle unterschieden werden, die als Differenzierungscluster (*Clusters of Differentiation*, CD) bezeichnet werden und deren Vorhandensein oder Fehlen einige Untergruppen definieren. Alle T-Zellen tragen CD3 als Bestandteil des Komplexes aus TCR und CD3. Weitere strukturelle Marker von T-Zellen hängen vom jeweiligen T-Zelltyp ab. Th-Zellen, die andere Zellen des adaptiven Immunsystems unterstützen, tragen zusätzlich den CD4-Rezeptor (CD4+), während Tc-Zellen zusätzlich den CD8-Rezeptor tragen (CD8+) [54, 74]. Beide Rezeptoren dienen der Unterstützung der TCR-Bindung an ein von antigenpräsentierenden Zellen dargebotenes Antigen [39, 47, 90]. Die Hauptaufgabe von Treg-Zellen besteht darin, übermäßige, allergische und autoimmune Immunantworten zu unterdrücken [23, 89].

Die Regulation des Immunsystems durch Treg ist zur Aufrechterhaltung der Selbsttoleranz entscheidend [15, 44, 84]. Hierbei wird verhindert, dass körpereigene Antigene eine Immunantwort auslösen und Autoantikörper gegen sie gebildet werden. Bei Autoimmunerkrankungen kommt es zu Störungen der Selbsttoleranz, wodurch körpereigene

Zellen von Autoantikörpern markiert und durch autoreaktive T-Zellen angegriffen und zerstört werden [25, 41, 53, 56, 71].

Teplizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Anti-CD3-Antikörper (mAk), der an die Epsilon-Kette von CD3 (CD3 ϵ) auf der Oberfläche von T-Zellen bindet. Dadurch wird eine Autoimmunreaktion dahingehend modifiziert, dass es zur Erschöpfung aktivierter Tc-Zellen und zur Hochregulierung von Treg-Zellen kommt, wodurch die Autoimmunreaktion eingedämmt und in Richtung Toleranz modifiziert wird [12, 13, 36, 37, 77, 82]. Als erste immunmodulatorische Therapie des autoimmunen T1D kann Teplizumab den β -Zellverlust und somit die Progression des T1D verzögern [35, 66, 75–77].

Pathogenese des T1D

T1D entwickelt sich klinisch zunächst symptomfrei (prä-klinische Phase) über Monate bis Jahre, bevor er in eine meist symptomatische, klinisch manifeste T1D-Erkrankung übergeht (klinische Phase). Die Bildung von Autoantikörpern gegen Inselantigene, wie Glutamatdecarboxylase-65 (GAD-65, *Glutamic Acid Decarboxylase-65*), Insulinom-assoziiertes Antigen 2 (IA-2), Zinktransporter 8 (ZnT8) und Insulin, beginnt vor der Ausprägung des klinischen T1D. Die Progression des T1D wird durch eine Reihe von Parametern definiert, durch die sie in 3 Stadien eingeteilt werden kann (Vgl. Abbildung 2-1) [2, 21, 38].

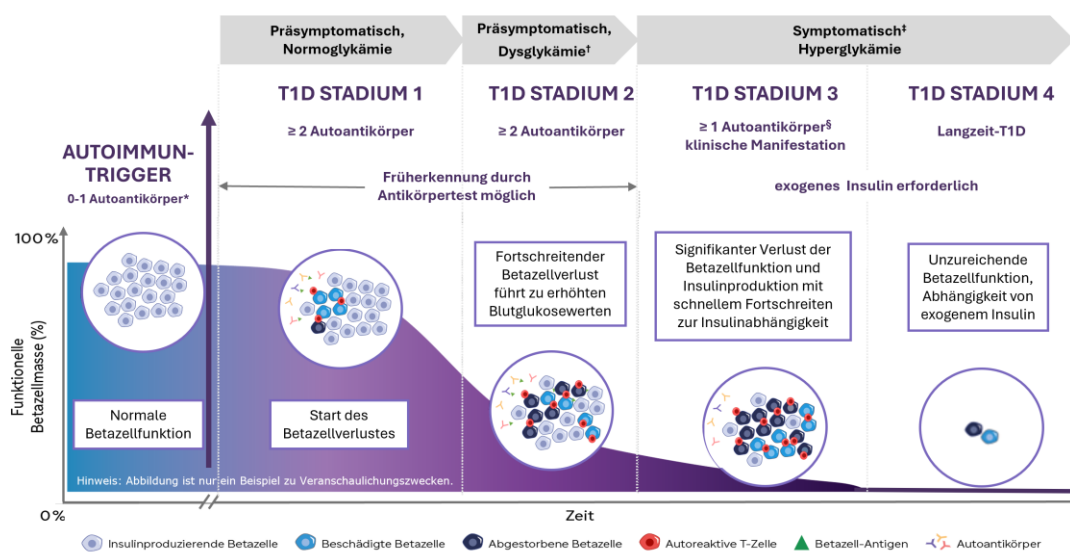


Abbildung 2-1. Fortschreiten des T1D in 3 bzw. 4 Stadien.

*Autoantikörper gegen ≤ 1 Betazell-Autoantigen im Patientenserum nachgewiesen. [38]

†Nüchternplasmaglukose 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) oder 2-stündige Plasmaglukose während eines oralen Glukose-Toleranztests (OGTT) 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) oder HbA1c 5,7 %–6,4 % (39–47 mmol/mol) oder ≥ 10 % Anstieg des HbA1c. [2] ‡Häufige Symptome von T1D sind Polydipsie, Polyurie, starke Müdigkeit, verschwommenes Sehen, und Gewichtsverlust. [20, 22, 38] §Bei einigen Patienten können Autoantikörper in Stadium 3 T1D fehlen. [2]

HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (glykiertes Hämoglobin); T1D: Typ-1-Diabetes
Quelle: Modifiziert nach JDRF [42].

Sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunität sind an der autoimmunen Pathogenese des T1D beteiligt [81]. Die Präsenz von Autoantikörpern belegt die Autoimmunität und deutet auf eine wichtige Rolle der B-Zellen hin, da diese β -Zell-Antigene präsentieren und Autoantikörper gegen diese produzieren [37, 40]. Während die Autoantikörper zur Diagnose und Klassifizierung des T1D essentiell sind, ist noch unklar, welche Rolle sie in der Pathogenese des T1D spielen [10, 58, 60, 87]. Zentral im Autoimmungeschehen sind Tc-Zellen, da die Zerstörung der pankreatischen β -Zellen durch die Aktivierung von zytotoxischen CD8⁺ Tc-Zellen geschieht, die die β -Zellen gezielt angreifen (Vgl. Abbildung 2-2) [62, 68].

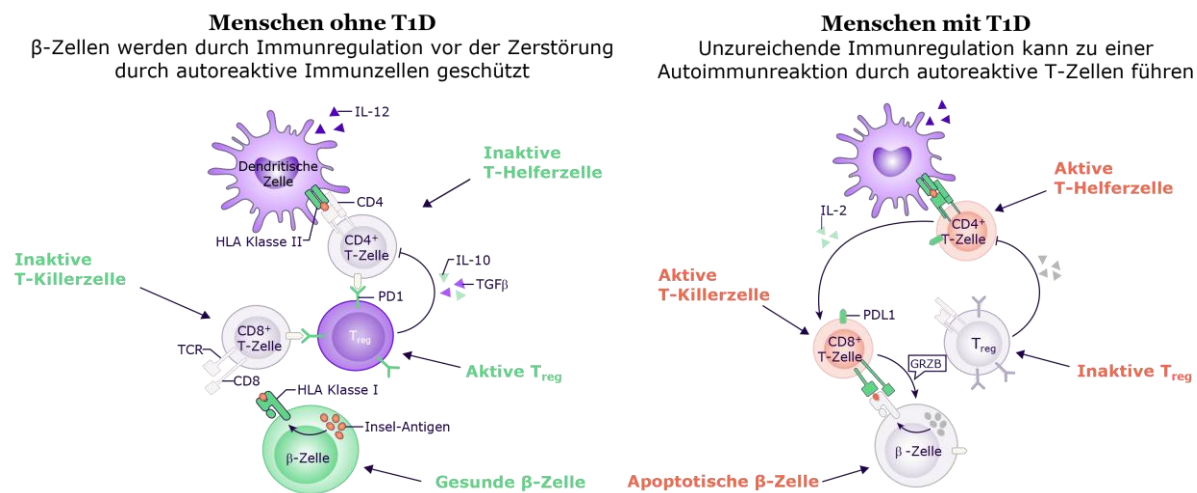


Abbildung 2-2. Autoimmunität bei T1D. Vergleich zwischen Stoffwechsel-gesunden Menschen und Menschen mit T1D.

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

Quelle: Modifiziert aus [69].

Ein früher Schritt in der Entstehung des T1D ist die Aufnahme von β -Zell-Antigenen (Autoantigenen) durch antigenpräsentierende Zellen wie Makrophagen oder dendritische Zellen. Diese Zellen präsentieren die aufgenommenen Antigene über Klasse I und II MHC-Proteinkomplexe auf ihrer Oberfläche.

Die antigenpräsentierenden Zellen migrieren in die Lymphknoten um den Pankreas, wo sie CD4⁺ Th-Zellen aktivieren [55, 85]. Die Th-Zellen differenzieren daraufhin zu Th1-Zellen mit proinflammatorischem Phänotyp. Th1-Zellen sezernieren entzündungsfördernde Th1-Zytokine wie Interferon- γ (IFN- γ), Tumor-Nekrosefaktor α (TNF α), Interleukin (IL)-1, IL-2 und IL-6 [52, 59, 65]. Diese Faktoren treiben inflammatorische Prozesse durch Rekrutierung und

Aktivierung weiterer Zellen an und wirken toxisch sowie pro-apoptotisch auf β -Zellen [3, 52, 59, 65]. Zudem unterdrückt die Th1-Antwort gleichzeitig die Polarisierung von Th2-Zellen, die die Inselzellen unter physiologischen Bedingungen schützen [34, 55, 67, 79]. Aktivierte Th1-Zellen rekrutieren und aktivieren weitere autoreaktive Zellen wie CD8⁺ Tc-Zellen, welche für die Zerstörung von MHC I-Autoantigen-Komplex-präsentierenden β -Zellen verantwortlich sind [4, 55]. B-Zellen werden ebenfalls von Th1-Zellen stimuliert und produzieren die beschriebenen Autoantikörper gegen β -Zellantigene, welche als Biomarker für T1D verwendet werden [1, 21, 61]. Antigenpräsentierende Zellen werden von Th1-Zellen in ihren Antigenpräsentierenden, co-stimulatorischen und Effektor-Funktionen verstärkt [32]. Dadurch wird die Autoimmunreaktion gegen die β -Zellen verstärkt und deren Zerstörung beschleunigt.

Unter physiologischen Bedingungen spielen regulatorische T-Zellen (Treg) eine zentrale Rolle bei der Instandhaltung der Selbsttoleranz und Immunhomöostase. Treg blockieren autoreaktive Lymphozyten und verhindern so, dass körpereigene Zellen Ziel einer Immunantwort werden [45, 80, 84]. Dies geschieht durch die Ausschüttung der inhibitorischen Zytokine *Transforming Growth Factor* (TGF) β und IL-10, die pro- und anti-inflammatorische Prozesse im Gleichgewicht halten, was die β -Zellen schützt [11]. Geschieht dies nicht in einem ausreichenden Maß, kommt es zu einem Einbruch der Selbsttoleranz und einer erhöhten T1D-Progressionsrate, da die beschriebenen Immunzellen die Langerhans'schen Inseln infiltrieren und den fortschreitenden Verlust der β -Zellmasse und den damit einhergehenden Insulinmangel hervorrufen [55, 56, 72].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Menschen mit T1D B-Zellen Autoantikörper produzieren, welche die Insulin-produzierenden β -Zellen fälschlicherweise als schädlich markieren und die CD8⁺ Tc-Zellen anweisen, diese zu zerstören. Ebenso werden CD8⁺ Tc-Zellen durch aktivierte Th1-Zellen stimuliert, was zu einer Ausweitung der autoimmunen Prozesse führt. Die Dysfunktion der Treg-Zellen bei der Unterdrückung der Autoreaktivität von CD8⁺ Tc-Zellen resultiert in einem Einbruch der Selbsttoleranz und Autoimmunität gegenüber den β -Zellen des Pankreas. Der zunehmende Verlust der β -Zellmasse ruft einen fortschreitenden Insulinmangel hervor, der die Zufuhr von exogenem Insulin notwendig macht.

Eine detaillierte Beschreibung der zugrundeliegenden Mechanismen sowie des Krankheitsbildes des T1D wird im Modul 3 aufgeführt.

Zum Zeitpunkt der Diagnose des symptomatischen, klinisch manifesten T1D sind die pathophysiologischen Prozesse in der Regel so weit fortgeschritten, dass bereits ein Großteil der β -Zellmasse des Pankreas geschädigt ist. In den letzten Jahren kamen vielversprechende Ansätze auf, die eine Immuntherapie des T1D ermöglichen. Die bisher erste und einzige zugelassene Therapie zur Immunmodulation des T1D ist der humanisierte monoklonale Anti-CD3-Antikörper Teplizumab, der im Folgenden beschrieben wird.

Wirkmechanismus von Teplizumab bei T1D

Teplizumab ist ein humanisierter mAk, der an die CD3 ϵ -Kette der T-Zellen bindet, welches an der Antigenerkennung beteiligt ist. CD3 ϵ ist ein Bestandteil des TCR-Komplexes. Der TCR-Komplex besteht aus den TCR α - und β -Ketten und 6 CD3-Molekülen, inkl. 2 in der

Zellmembran verankerten CD3 ϵ -Ketten [54]. Der TCR wird durch Zusammenführung seiner Komponenten aktiviert, sobald er ein Antigen bindet, das auf der Oberfläche einer anderen Zelle über einen MHC-Komplex präsentiert wird. Die ausgelösten Signalwege führen zu Veränderungen der T-Zellen, inkl. veränderten Stoffwechselprozessen, Induktion der Zellteilung und Aktivierung von Effektor-Funktionen wie zytolytischer Aktivität und der Ausschüttung von Zytokinen [28, 54].

Einerseits blockiert Teplizumab die zytotoxische Aktivität der CD8⁺ Tc-Zellen (vgl. Abbildung 2-3), indem es durch die Bindung an CD3 ϵ die Bindung des TCR an MHC-Antigen-Komplexe allosterisch hemmt [28, 51]. Andererseits führt die Teplizumab-CD3 ϵ -Interaktion zur Internalisierung des TCR-Komplexes, was ein partielles agonistisches Signal ist, das zur Veränderung der Genexpression der T-Zelle und ihrer Ausschüttung von Zytokinen führt [9, 14, 48, 51]. Infolgedessen kommt es durch die Behandlung mit Teplizumab zur partiellen Erschöpfung der CD8⁺ Tc-Zellen, gekennzeichnet durch einen Verlust ihrer Effektorfunktionen, wie der Zytokinproduktion und -sekretion und Proliferation [50]. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass eine Erschöpfung der CD8⁺-Tc-Zellen mit einer Verzögerung des Krankheitsverlaufs des T1D assoziiert ist [50, 88].

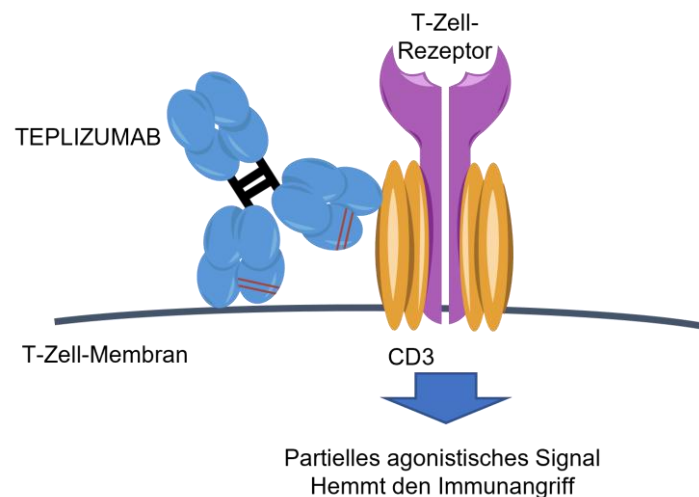


Abbildung 2-3. Wirkmechanismus des humanisierten mAk Teplizumab durch Bindung an CD3 ϵ -Ketten des T-Zell-Rezeptor-Komplexes.

CD: Differenzierungscluster (*Cluster of Differentiation*); mAk: monoklonaler Antikörper
Abbildung nach [48].

Durch die ausgelöste CD8⁺ Tc-Zell-Erschöpfung wird mit der Teplizumab-Anwendung die Zerstörung der β -Zellen verzögert. Dieser Erhalt der β -Zellfunktion führt zu einer signifikanten Verzögerung des Krankheitsfortschritts [33, 36, 46, 66, 77].

Bei Patienten, die sich bei Behandlungsbeginn mit Teplizumab noch im Stadium 2 befinden, also noch keinen manifesten T1D im Stadium 3 aufweisen, kann die Progression zu Stadium 3 des T1D im Vergleich zu einer unbehandelten Kohorte um mehrere Jahre (im Median 2,05–2,7 Jahre) verzögert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Damit verbunden kommt es bei

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendung vor der klinischen Manifestation des symptomatischen Stadium 3 des T1D zu einem längeren Erhalt des normalen Alltagslebens und einem späteren Auftreten von Symptomen und Komplikationen [49, 64]. Die verzögerte Progression in den manifesten T1D durch eine länger erhaltene β -Zellfunktion kann eine bessere Prognose für den Krankheitsverlauf bedeuten [64].

Teplizumab stellt als erste immunmodulatorische Therapie zur kausalen Behandlung des T1D einen wichtigen Fortschritt hin zu einer proaktiven T1D-Behandlung dar, die darauf abzielt, das Fortschreiten der Krankheit durch Erhalt der β -Zellfunktion frühzeitig bei noch ausreichend erhaltener β -Zellmasse zu verzögern und so die Lebensqualität der Patienten länger zu bewahren.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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	nein	08.01.2026	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. T1D: Typ-1-Diabetes			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden der Fachinformation [73] entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

„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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Beschreibung von T1D und des Wirkmechanismus von Teplizumab wurde auf verfügbare Therapieleitlinien für T1D zurückgegriffen sowie eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt. Weitere Informationen wurden der Fachinformation [73] entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in

Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care. 2013; 36 Suppl 1(Suppl 1): S67-74. <https://doi.org/10.2337/dc13-S067>.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*. Diabetes Care. 2022; 45(Suppl 1): S17-S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
3. Argilés JM, López-Soriano J, López-Soriano FJ. *Cytokines and diabetes: the final step? Involvement of TNF-alpha in both type I and II diabetes mellitus*. Horm Metab Res. 1994; 26(10): 447–9. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1001730>.
4. Arif S, Moore F, Marks K, et al. *Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated β -cell death*. Diabetes. 2011; 60(8): 2112–9. <https://doi.org/10.2337/db10-1643>.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS. *Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment*. Lancet. 2001; 358(9277): 221–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05415-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05415-0).
6. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. *Type 1 diabetes*. Lancet. 2014; 383(9911): 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7).
7. Batista FD, Harwood NE. *The who, how and where of antigen presentation to B cells*. Nat Rev Immunol. 2009; 9(1): 15–27. <https://doi.org/10.1038/nri2454>.
8. Beyerlein A, Donnachie E, Jergens S, Ziegler A-G. *Infections in Early Life and Development of Type 1 Diabetes*. JAMA. 2016; 315(17): 1899–901. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2181>.
9. Bisikirska B, Colgan J, Luban J, et al. *TCR stimulation with modified anti-CD3 mAb expands CD8+ T cell population and induces CD8+CD25+ Tregs*. J Clin Invest. 2005; 115(10): 2904–13. <https://doi.org/10.1172/JCI23961>.
10. Bloem SJ, Roep BO. *The elusive role of B lymphocytes and islet autoantibodies in (human) type 1 diabetes*. Diabetologia. 2017; 60(7): 1185–9. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4284-5>.
11. Cabrera SM, Rigby MR, Mirmira RG. *Targeting regulatory T cells in the treatment of type 1 diabetes mellitus*. Curr Mol Med. 2012; 12(10): 1261–72. <https://doi.org/10.2174/156652412803833634>.
12. Chatenoud L, Bluestone JA. *CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity*. Nat Rev Immunol. 2007; 7(8): 622–32. <https://doi.org/10.1038/nri2134>.
13. Chatenoud L, Herold KC, Bach J-F, Bluestone JA. *The Teplizumab Saga: The Challenge of Not Getting Lost in Clinical Translation*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2024; k. A.(k. A.): k. A. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041600>.
14. Chen L, Flies DB. *Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition*. Nat Rev Immunol. 2013; 13(4): 227–42. <https://doi.org/10.1038/nri3405>.
15. Cheru N, Hafler DA, Sumida TS. *Regulatory T cells in peripheral tissue tolerance and diseases*. Front Immunol. 2023; 14: 1154575. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1154575>.

16. Chmiel R, Beyerlein A, Knopff A, et al. *Early infant feeding and risk of developing islet autoimmunity and type 1 diabetes*. Acta Diabetol. 2015; 52(3): 621–4.
<https://doi.org/10.1007/s00592-014-0628-5>.
17. Dalili S, Koohmanae S, Mirmonsef SG, et al. *Preventable Prenatal and Neonatal Risk Factors of Type 1 Diabetes in Childhood*. Int J Prev Med. 2023; 14(k. A.): 19.
https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_190_21.
18. Del Chierico F, Rapini N, Deodati A, et al. *Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role*. Int J Mol Sci. 2022; 23(23): 14650.
<https://doi.org/10.3390/ijms232314650>.
19. Delves P. *Zelluläre Komponenten des Immunsystems* [online]. 2024]. URL:
<https://www.msmanuals.com/de/profi/immunologie-allergien/biologie-des-immunsystems/zelluläre-komponenten-des-immunsystems>.
20. Deutsche Diabetes Gesellschaft. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter* [online]. 2023 [Zugriff: 08.01.2026]. URL:
https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2023/S3_DM_Kinder_Jugendliche_20231113_Langfassung.pdf.
21. Deutsche Diabetes Gesellschaft. *S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes* [online]. 2023 [Zugriff: 08.01.2026]. URL:
https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2023/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Version-5-20230922.pdf.
22. Diabinfo. *Was ist Diabetes Typ 1?; Stand: 24.01.2024* [online]. 2024 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www.diabinfo.de/leben/typ-1-diabetes/grundlagen/krankheitsbild-und-symptome.html>.
23. Dikiy S, Rudensky AY. *Principles of regulatory T cell function*. Immunity. 2023; 56(2): 240–55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.01.004>.
24. Eisenbarth GS. *Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease*. N Engl J Med. 1986; 314(21): 1360–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198605223142106>.
25. ElEssawy B, Li XC. *Type 1 diabetes and T regulatory cells*. Pharmacol Res. 2015; 98: 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.04.009>.
26. Esposito S, Toni G, Tascini G, et al. *Environmental Factors Associated With Type 1 Diabetes*. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10(k. A.): 592.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00592>.
27. Esposito S, Mariotti Zani E, Torelli L, et al. *Childhood Vaccinations and Type 1 Diabetes*. Front Immunol. 2021; 12(k. A.): 667889.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.667889>.
28. Gaglia J, Kissler S. *Anti-CD3 Antibody for the Prevention of Type 1 Diabetes: A Story of Perseverance*. Biochemistry. 2019; 58(40): 4107–11.
<https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00707>.
29. Garcia KC, Adams EJ. *How the T cell receptor sees antigen--a structural view*. Cell. 2005; 122(3): 333–6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.07.015>.
30. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. *Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study*. Lancet

- Diabetes Endocrinol. 2022; 10(10): 741–60. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2).
31. Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, et al. *Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells*. Annu Rev Immunol. 2002; 20: 621–67. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.100301.064828>.
 32. Haan JMM den, Arens R, van Zelm MC. *The activation of the adaptive immune system: cross-talk between antigen-presenting cells, T cells and B cells*. Immunol Lett. 2014; 162(2 Pt B): 103–12. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.10.011>.
 33. Hagopian W, Ferry RJ, Sherry N, et al. *Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial*. Diabetes. 2013; 62(11): 3901–8. <https://doi.org/10.2337/db13-0236>.
 34. Hermann-Kleiter N, Baier G. *NFAT pulls the strings during CD4+ T helper cell effector functions*. Blood. 2010; 115(15): 2989–97. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-233585>.
 35. 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>.
 36. 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>.
 37. 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>.
 38. 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>.
 39. Janeway CA. *The T cell receptor as a multicomponent signalling machine: CD4/CD8 coreceptors and CD45 in T cell activation*. Annu Rev Immunol. 1992; 10: 645–74. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.10.040192.003241>.
 40. Jia X, Gu Y, High H, Yu L. *Islet autoantibodies in disease prediction and pathogenesis*. Diabetol Int. 2020; 11(1): 6–10. <https://doi.org/10.1007/s13340-019-00414-9>.
 41. Juedes AE, Herrath MG von. *Regulatory T-cells in type 1 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev. 2004; 20(6): 446–51. <https://doi.org/10.1002/dmrr.508>.
 42. Juvenile Diabetes Research Foundation. *The stages of type 1 diabetes and why they're important* [online]. 2025 [Zugriff: 03.12.2025]. URL: <https://breakthrough1d.org.au/what-is-t1d/stages/>.
 43. Kapsenberg ML. *Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization*. Nat Rev Immunol. 2003; 3(12): 984–93. <https://doi.org/10.1038/nri1246>.
 44. Kawakami R, Sakaguchi S. *Treg cells augment self-tolerance during infection*. Nat Immunol. 2025; 26(5): 650–2. <https://doi.org/10.1038/s41590-025-02141-7>.
 45. Kimura A, Kishimoto T. *IL-6: regulator of Treg/Th17 balance*. Eur J Immunol. 2010; 40(7): 1830–5. <https://doi.org/10.1002/eji.201040391>.
 46. Knip M. *Impact of disease-modifying therapy on β -cell function and metabolic control in newly diagnosed type 1 diabetes*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023; 11(12): 881–2. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00299-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00299-1).

47. König R. *Interactions between MHC molecules and co-receptors of the TCR*. *Curr Opin Immunol*. 2002; 14(1): 75–83. [https://doi.org/10.1016/s0952-7915\(01\)00300-4](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(01)00300-4).
48. 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>.
49. Lledó-Delgado A, Preston-Hurlburt P, Currie S, 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): e177492. <https://doi.org/10.1172/JCI177492>.
50. Long SA, Thorpe J, DeBerg HA, et al. *Partial exhaustion of CD8 T cells and clinical response to teplizumab in new-onset type 1 diabetes*. *Sci Immunol*. 2016; 1(5): eaai7793. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aai7793>.
51. Long SA, Thorpe J, Herold KC, et al. *Remodeling T cell compartments during anti-CD3 immunotherapy of type 1 diabetes*. *Cell Immunol*. 2017; 319(-): 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.07.007>.
52. Marette A. *Pathogenic role of inflammatory cytokines in obesity: from insulin resistance to diabetes mellitus*. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 2004; 9(-): 141–53. <https://doi.org/10.1159/000080650>.
53. Mitchell AM, Michels AW. *Self-Antigens Targeted by Regulatory T Cells in Type 1 Diabetes*. *Int J Mol Sci*. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23063155>.
54. Murphy K, Weaver C, Janeway C. *Janeway's immunobiology; Chapters 1, 4, 6, 8 and 9*. 9th ed. New York: Garland Science; 2017.
55. Nagy G, Szekely TE, Somogyi A, et al. *New therapeutic approaches for type 1 diabetes: Disease-modifying therapies*. *World J Diabetes*. 2022; 13(10): 835–50. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i10.835>.
56. Nepom GT. *Breakdown and Repair of Peripheral Immune Tolerance in Type 1 Diabetes*. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2024; 14(9): a041596. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041596>.
57. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM. *The generation of antibody-secreting plasma cells*. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(3): 160–71. <https://doi.org/10.1038/nri3795>.
58. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, et al. *Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1*. *Diabetes Care*. 2009; 32(12): 2269–74. <https://doi.org/10.2337/dc09-0934>.
59. Ortis F, Pirot P, Naamane N, et al. *Induction of nuclear factor-kappaB and its downstream genes by TNF-alpha and IL-1beta has a pro-apoptotic role in pancreatic beta cells*. *Diabetologia*. 2008; 51(7): 1213–25. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0999-7>.
60. Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark A. *Autoantibodies in diabetes*. *Diabetes*. 2005; 54(Suppl 2): S52-61. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl_2.s52.
61. Pöllänen PM, Ryhänen SJ, Toppari J, et al. *Dynamics of Islet Autoantibodies During Prospective Follow-Up From Birth to Age 15 Years*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(12): e4638-51. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa624>.
62. Pugliese A. *Autoreactive T cells in type 1 diabetes*. *J Clin Invest*. 2017; 127(8): 2881–91. <https://doi.org/10.1172/JCI94549>.

63. Quinn LM, Wong FS, Narendran P. *Environmental Determinants of Type 1 Diabetes: From Association to Proving Causality*. Front Immunol. 2021; 12(k. A.): 737964. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.737964>.
64. Quinn LM, Swaby R, Tatovic D, et al. *What does the licensing of teplizumab mean for diabetes care?* Diabetes Obes Metab. 2023; 25(8): 2051–7. <https://doi.org/10.1111/dom.15071>.
65. Rabinovitch A. *An update on cytokines in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus*. Diabetes Metab Rev. 1998; 14(2): 129–51. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0895\(199806\)14:2<129::aid-dmr208>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0895(199806)14:2<129::aid-dmr208>3.0.co;2-v).
66. 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>.
67. Rigby MR, Ehlers MR. *Targeted immune interventions for type 1 diabetes: not as easy as it looks!* Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014; 21(4): 271–8. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000075>.
68. Roep BO. *The role of T-cells in the pathogenesis of Type 1 diabetes: from cause to cure*. Diabetologia. 2003; 46(3): 305–21. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1089-5>.
69. Roep BO, Thomaïdou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. *Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?)*. Nat Rev Endocrinol. 2021; 17(3): 150–61. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00443-4>.
70. Rudolph MG, Stanfield RL, Wilson IA. *How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors*. Annu Rev Immunol. 2006; 24: 419–66. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115658>.
71. Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, et al. *Regulatory T Cells and Human Disease*. Annu Rev Immunol. 2020; 38: 541–66. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041717>.
72. Salomon B, Lenschow DJ, Rhee L, et al. *B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+CD25+ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes*. Immunity. 2000; 12(4): 431–40. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80195-8](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80195-8).
73. Sanofi Winthrop Industrie. *Fachinformation: Teizeild® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 05.02.2026]. URL: www.fachinfo.de.
74. Sauls RS, McCausland C, Taylor BN. *StatPearls; Histology, T-Cell Lymphocyte*. Treasure Island (FL); 2025.
75. Seewoodhary J, Silveira A. *Teplizumab – preventative approaches to type 1 diabetes mellitus*. Practical Diabetes. 2023; 40(2): 35. <https://doi.org/10.1002/pdi.2448>.
76. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. *Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial*. Lancet. 2011; 378(9790): 487–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60931-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60931-8).
77. 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>.

78. Stahl-Pehe A, Rosenbauer J. *Inzidenz und Prävalenz des Typ-1-Diabetes in Deutschland*. Diabetologe. 2019; 15(3): 206–16. <https://doi.org/10.1007/s11428-018-0438-4>.
79. Swain SL. *T-cell subsets. Who does the polarizing?* Curr Biol. 1995; 5(8): 849–51. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(95\)00170-9](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(95)00170-9).
80. Tang Q, Bluestone JA. *The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation*. Nat Immunol. 2008; 9(3): 239–44. <https://doi.org/10.1038/ni1572>.
81. Thakkar S, Chopra A, Nagendra L, et al. *Teplizumab in Type 1 Diabetes Mellitus: An Updated Review*. touchREV Endocrinol. 2023; 19(2): 22–30. <https://doi.org/10.17925/EE.2023.19.2.7>.
82. 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>.
83. van Belle TL, Coppieters KT, Herrath MG von. *Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies*. Physiol Rev. 2011; 91(1): 79–118. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2010>.
84. Vignali DAA, Collison LW, Workman CJ. *How regulatory T cells work*. Nat Rev Immunol. 2008; 8(7): 523–32. <https://doi.org/10.1038/nri2343>.
85. Waldron-Lynch F, Herold KC. *Immunomodulatory therapy to preserve pancreatic β -cell function in type 1 diabetes*. Nat Rev Drug Discov. 2011; 10(6): 439–52. <https://doi.org/10.1038/nrd3402>.
86. Wang J, Reinherz EL. *Structural basis of T cell recognition of peptides bound to MHC molecules*. Mol Immunol. 2002; 38(14): 1039–49. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(02\)00033-0](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(02)00033-0).
87. Wang Y-N, Li R, Huang Y, et al. *The role of B cells in the pathogenesis of type 1 diabetes*. Front Immunol. 2024; 15(-): 1450366. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1450366>.
88. Wiedeman AE, Muir VS, Rosasco MG, et al. *Autoreactive CD8+ T cell exhaustion distinguishes subjects with slow type 1 diabetes progression*. J Clin Invest. 2020; 130(1): 480–90. <https://doi.org/10.1172/JCI126595>.
89. Xystrakis E, Boswell SE, Hawrylowicz CM. *T regulatory cells and the control of allergic disease*. Expert Opin Biol Ther. 2006; 6(2): 121–33. <https://doi.org/10.1517/14712598.6.2.121>.
90. Zamoyska R. *CD4 and CD8: modulators of T-cell receptor recognition of antigen and of immune responses?* Curr Opin Immunol. 1998; 10(1): 82–7. [https://doi.org/10.1016/s0952-7915\(98\)80036-8](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(98)80036-8).