

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

Teplizumab (Teizeild®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4A

*Verzögerung des Fortschreitens von Typ-1-Diabetes in
das Stadium 3 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kin-
dern ab 8 Jahren mit Typ-1-Diabetes im Stadium 2*

Medizinischer Nutzen und medizini-
scher Zusatznutzen, Patientengruppen
mit therapeutisch bedeutsamem Zu-
satznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	19
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	22
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.3 Metaanalysen	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	52
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	53
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	66
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	93
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	102
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	102
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	103
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	103

4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	104
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	104
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	107
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	107
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	107
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	108
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	109
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	109
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	110
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	111
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	111
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	112
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	112
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	112
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	113
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	114
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	114
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	115
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	122
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	123
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	123
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	123
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	123
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	124
4.6	Referenzliste.....	125

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens von Teplizumab gegenüber der zVT	12
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung von Teplizumab	21
Tabelle 4-3: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte	31
Tabelle 4-4: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen.....	44
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-12: Demografische Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie TN-10	57
Tabelle 4-13: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie TN-10.....	59
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D.....	70
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Zeit bis zum klinisch manifesten T1D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-19: Anzahl und Anteil zensierter Patienten über die Zeit für den Endpunkt Zeit bis zum klinisch manifesten T1D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-20: Operationalisierung von C-Peptid	75

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-Peptid in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse der Veränderung der C-Peptid-In (AUC + 1) nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-24: Operationalisierung von UE	84
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-27: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-28: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-29: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-30: Ergebnisse für UE, die zum Behandlungsabbruch führen, nach SOC und PT (deskriptiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-31: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	95
Tabelle 4-32: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie TN-10	98
Tabelle 4-33: Subgruppenergebnisse für Gesamtrate der jeglichen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	104
Tabelle 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	104
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	105
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	105
Tabelle 4-38: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	106
Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	108
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	109

Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	109
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	110
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	112
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-45: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens von Teplizumab gegenüber der zVT	116
Tabelle 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	123
Tabelle 4-47 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TN-10	160
Tabelle 4-48 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	175

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum klinisch manifesten T1D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4-3: Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 4-3: Veränderung der C-Peptid-ln (AUC + 1) nach einem 2-stündigen OGTT gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Monat 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie TN-10	173

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CGM	Kontinuierliche Glukosemessung (<i>Continuous Glucose Monitoring</i>)
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EOS	<i>End of Study</i>
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
GAD65A	Glutamat-Decarboxylase-65-Antikörper
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1c
HLA	Humanes Leukozytenantigen (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
i. v.	intravenös
IA-2A	Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Antikörper
ICA	Inselzell-Antikörper (<i>Islet Cell Antibodies</i>)
Ig	Immunglobulin
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LS	<i>Least Squares</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mIAA	Mikro-Insulin-Autoantikörper (<i>Micro-Insulin Autoantibodies</i>)

MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NE	Nicht evaluierbar
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	<i>Odds Ratio</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
rRR	Umgekehrtes relatives Risiko (<i>Reversed Risk Ratio</i>)
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTE	<i>Time-to-Event</i>
T1D	Typ-1-Diabetes
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZnT8A	Zink-Transporter-8-Antikörper
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellenbeziehungsweise 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 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittebene 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 zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, 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 wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teplizumab, das die β -Zellfunktion länger erhält und dadurch die klinische Manifestation des Typ-1-Diabetes (T1D), also den Eintritt in das Stadium 3, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2 verzögert.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit [16]. Der Ableitung des Zusatznutzens wird eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen zugrunde gelegt.

Datenquellen

Zur Identifizierung der verfügbaren Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel Teplizumab erfolgt eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu werden firmeninterne Datenbanken herangezogen und systematische Recherchen in den in der Dossievorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt. Für die Bewertung von Teplizumab bei Kindern ab 8 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit T1D im Stadium 2 liegen Studiendaten aus der Studie TN-10 vor. Als Datenquellen werden die Studienunterlagen sowie dazugehörige Zusatzauswertungen zu Subgruppenanalysen herangezogen. Die vollständigen Studienunterlagen sind in Modul 5 abgelegt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien sind in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-2 zusammenfassend dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teplizumab in der vorliegenden Indikation liegt mit der Studie TN-10 eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie vor.

Die Studie TN-10 ist ereignisgetrieben, die mediane Beobachtungsdauer lag bei etwa 106 Wochen (24,5 Monaten), so dass eine Beobachtung über mindestens 24 Wochen gewährleistet ist. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 29.02.2024 (Vorgangsnummer: 2023-B-373) festgelegten zVT, welche als „Beobachtendes Abwarten“ definiert wurde (G-BA 2024). Der Kontrollarm der Studie TN-10 setzt somit die durch den G-BA im Beratungsgespräch festgesetzte zVT um. Damit liegt für Teplizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für den Nachweis des Zusatznutzens von Teplizumab gegenüber der zVT eine hochwertige, direktvergleichende, randomisierte und kontrollierte Studie vor. Gemäß § 5 Absatz 6 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) entspricht die Studie TN-10 aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib (Bundesministerium der Justiz 2023).

Methodik und Studiendesign wurden gemäß *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Standards dargestellt (siehe Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene bewertet (siehe Anhang 4-F). Der medizinische Nutzen von Teplizumab wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit beurteilt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Die entsprechenden Ergebnisse sind in den Abschnitten 4.3.1.3 und 4.4.2 dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Studie TN-10 ist eine Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Teplizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verzögerung der klinischen Manifestation des T1D bei autoantikörperpositiven, klinisch noch nicht an T1D erkrankten Verwandten von Patienten mit T1D. Die Studie wurde an 16 Studienzentren in den USA durchgeführt. Nach einer *Screening*-Phase von bis zu 7 Wochen wurden die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und Alter zum Zeitpunkt der Rekrutierung (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre).

Das Patientenkollektiv der Studie bildet die demografischen und klinischen Charakteristika der deutschen Versorgungsrealität ab, sodass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist. Detaillierte Informationen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Ergebnisse einschließlich der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Teplizumab gegenüber der zVT sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse werden anschließend beschrieben.

Tabelle 4-1: 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 ma- nifesten T1D	HR	0,41 [0,22; 0,78]; 0,0066	Beträchtlicher Zusatznutzen
C-Peptid			
Veränderung der C-Pep- tid-AUC nach einem 2- stündigen OGTT zu Mo- nat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	LS <i>Mean Difference</i>	-0,21 [-0,53; 0,12]; 0,2107	Zusatznutzen nicht belegt
	Hedges' g	-0,40 [-1,02; 0,23]	
Veränderung der C-Pep- tid-ln (AUC + 1) nach ei- nem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	LS <i>Mean Difference</i>	-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
Gesamtrate der SUE	rRR ^a	0,20 [0,02; 1,57]; 0,1250	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtrate der UE, die zum Behandlungsab- bruch 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 Erkrän- kungen des Blutes und des Lymphsystems	rRR ^a	0,17 [0,07; 0,43]; 0,0003	Erheblicher Nachteil

Nutzendimension/ Endpunkt	Teplizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
	rRR ^a		
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: Oraler 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>			

Der Zusatznutzen von Teplizumab bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2 wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet. Dabei handelt es sich um Endpunkte aus den Kategorien Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Morbidität

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Teplizumab für die Nutzenkategorie Morbidität erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte „Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D“ und „C-Peptid“.

Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von **beträchtlichem Ausmaß** zugunsten von Teplizumab im Vergleich zur zVT (siehe Tabelle 4-1). Die Behandlung mit Teplizumab verzögerte das Auf-

treten des klinisch manifesten T1D im Median um etwa 2 Jahre (25 Monate). Diese Verzögerung stellt einen zentralen patientenrelevanten Nutzen dar, da sie sowohl medizinisch als auch im Hinblick auf die Lebensqualität substantielle Vorteile bietet.

Die längere Aufrechterhaltung der β -Zellfunktion zögert den Beginn der Insulinpflichtigkeit hinaus, ermöglicht eine längere Zeit in nicht-hyperglykämischer Stoffwechsellage und daher ohne exogene Insulintherapie mit begleitend engmaschigem Glukosemonitoring. Zudem ist eine höhere residuelle β -Zellfunktion zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des T1D mit einer besseren Prognose verbunden, die sich in einer verbesserten glykämischen Kontrolle, einem geringeren Insulinbedarf, einer reduzierten Rate schwerer Hypoglykämien sowie einem geringeren Risiko für akute und langfristige diabetesassoziierte Komplikationen widerspiegelt [19, 34]. Die durch Teplizumab verzögerte Progression von Stadium 2 zu Stadium 3 verschafft Betroffenen zudem wertvolle Zeit ohne die physischen und psychischen Herausforderungen einer dauerhaften Glukosekontrolle und Insulintherapie und ermöglicht den Aufbau von Kompetenzen, mittels derer die klinische Phase besser bewältigt werden kann. Dies bedeutet eine spürbare Entlastung – nicht nur für die Patienten selbst, sondern auch für deren Familien [12, 20, 30, 50].

Die Ergebnisse der Studien *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)* führten unter anderem zum Konzept des „metabolischen Gedächtnisses“, dem zufolge selbst eine vorübergehende, anfängliche bessere glykämische Kontrolle (z. B. durch eine intensiviertere Therapie) zu langfristig verbesserter Glykämiekontrolle und reduzierten Komplikationen führte [18, 35]. Ergänzend zeigen Registerdaten, dass eine frühe Diagnose des T1D, wie sie durch engmaschiges Monitoring ermöglicht wird, mit einer über mehrere Jahre besseren glykämischen Kontrolle im Vergleich zu später diagnostizierten Patienten einhergeht [21]. Da eine Verzögerung der klinischen Manifestation des T1D eine Verlängerung der dysglykämischen Phase, also ohne die Notwendigkeit von Insulintherapie zur Erreichung glykämischer Kontrolle, darstellt, kann hier umso mehr von entsprechenden langfristigen Effekten ausgegangen werden.

Vor diesem Hintergrund verschafft die durch Teplizumab erreichte Verzögerung der Manifestation des T1D bei den Betroffenen einen Gewinn an Zeit ohne insulinpflichtige Erkrankung und ermöglicht eine längere Phase mit nicht-hyperglykämischer Stoffwechsellage ohne exogene Insulintherapie mit begleitend engmaschigem Glukosemonitoring. Diese Verzögerung kann im Sinne des metabolischen Gedächtnisses maßgeblich langfristig positive Effekte auf die Entwicklung diabetesbedingter Komplikationen haben. Jeder Monat ohne manifesten T1D mit erhaltenem endogenen Insulinsekretionsvermögen kann zur Senkung des kumulativen Risikos für Hypoglykämien, diabetische Folgeerkrankungen sowie psychosoziale Belastungen beitragen. Die Verzögerung der klinischen Manifestation durch Teplizumab stellt damit einen patientenrelevanten Vorteil dar, der sowohl zu einer unmittelbaren Verbesserung der Lebensqualität beiträgt als auch Auswirkungen auf den weiteren Krankheitsverlauf haben kann.

C-Peptid

Für die Veränderung der Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve*, AUC) der C-Peptid-Werte zu Monat 24 gegenüber dem Baseline-Wert zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten

von Teplizumab gegenüber der zVT. Dies wird durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Veränderung der C-Peptid In (AUC + 1) zu Monat 24 gegenüber dem Baseline-Wert gestützt, die einen robusten Effekt zeigen. Das C-Peptid ist ein etablierter und valider Biomarker zur objektiven Beurteilung der endogenen Insulinsekretion und erlaubt eine verlässliche Einschätzung der verbliebenen β -Zellfunktion [29, 36, 42]. Der Erhalt dieser Funktion gilt gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) als zentrales therapeutisches Ziel bei der Behandlung des T1D [11]. Der numerisch höhere C-Peptid-Spiegel im Teplizumab-Arm spricht für eine bessere Erhalt der β -Zellfunktion. Dies ist klinisch bedeutsam, da eine verbleibende endogene Insulinproduktion nachweislich mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle, einem geringeren Risiko für schwere Hypoglykämien sowie einer niedrigeren Inzidenz mikrovaskulärer Komplikationen assoziiert ist [8, 19, 28, 33, 42, 49]. Es muss auch erwähnt werden, dass der Nachweis eines statistisch signifikanten Effektes dadurch erschwert wurde, dass in der Studie TN-10 die Patienten nach dem Auftreten eines klinisch manifesten T1D die Studienteilnahme beendeten und nicht weiter im Hinblick auf den C-Peptid-Verlauf beobachtet wurden. Der beobachtete fehlende Effekt ist somit primär auf das Studiendesign zurückzuführen und reflektiert nicht zwangsläufig eine fehlende Wirksamkeit von Teplizumab. Vor diesem Hintergrund ist der beobachtete Vorteil im Endpunkt C-Peptid als patientenrelevant und klinisch relevant zu bewerten, auch wenn statistische Signifikanz in dieser Studie nicht erreicht wurde.

Insgesamt ergibt sich für Teplizumab für die Kategorie Morbidität ein Zusatznutzen vom Ausmaß **beträchtlich**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Für die Gesamtraten jeglicher unerwünschten Ereignisse (UE) sowie schwerer UE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab. Im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, waren die Ergebnisse für die beiden Behandlungsarme jedoch vergleichbar.

Auf Ebene einzelner *System Organ Class* nach MedDRA (SOC) und *Preferred Term* nach MedDRA (PT) wurden signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab beobachtet, insbesondere für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, getrieben durch einen signifikanten Unterschied für den PT Lymphopenie, sowie für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Der Großteil der SOC und PT, bei denen signifikante Unterschiede festgestellt wurden, ist den nicht-schweren UE zuzuordnen.

Die erhöhte Inzidenz von Lymphopenie unter Teplizumab ist als erwarteter pharmakodynamischer Effekt der anti-CD3-vermittelten T-Zell-Modulation zu interpretieren. Es handelt sich um eine pharmakodynamisch erwartbare, reversible Reaktion auf die Behandlung und stellt eine Folge der vorübergehenden Margination von Lymphozyten dar, nicht von deren Depletion. Der Rückgang zirkulierender Lymphozyten wird durch die partielle Agonisierung durch Bindung von Teplizumab an die CD3-Epsilon-Kette des T-Zell-Rezeptor-Komplexes induziert, was mit einer milden Zytokinausschüttung einhergeht und zu einer transienten Umverteilung der Lymphozyten an die Gefäßwand führt. Dieses Muster gilt als pharmakodynamischer Marker für die

Wirkung von Teplizumab. Pharmakodynamische Daten zeigen, dass sich die Lymphozytenzahl bereits ab dem 6. Behandlungstag trotz fortlaufender Gabe zu erholen beginnt und innerhalb von 6 Wochen vollständig wiederhergestellt ist [14]. Eine möglicherweise während der Behandlung erhöhte Infektionsneigung ist damit nur vorübergehender Natur.

Signifikante Unterschiede für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sind ebenfalls auf die reversible Immunmodulation von Teplizumab zurückzuführen. Teplizumab bewirkt über die anti-CD3-vermittelte Modulation von T-Zellen funktionelle Veränderungen, einschließlich veränderter Stoffwechselprozesse, Induktion der Zellteilung sowie Aktivierung von Effektor-Funktionen wie Zytokinausschüttung und zytolytischer Aktivität [23, 32, 38]. Diese immunmodulatorischen Effekte können sowohl eine vorübergehende Beeinflussung der Immunantwort gegenüber akut auftretenden Infektionen als auch immunvermittelte Hautreaktionen, wie Ausschläge, erklären. Eine signifikante Erhöhung der schwerwiegenden (und damit klinisch relevanten) Infektionen wurde nicht beobachtet.

Die in der Studie TN-10 berichteten Ereignisse innerhalb genannter SOC waren überwiegend von milder bis moderater Ausprägung. Insgesamt wurden gemäß CSR 4 Infektionsereignisse vom CTCAE-Grad 3 berichtet (PT Pneumonie, PT Zellulitis, PT Wundinfektion und PT Gastroenteritis), von denen lediglich ein Ereignis (Pneumonie) als wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurde [44]. Im Hinblick auf die betrachteten SOC führte nur ein Ereignis (PT Ausschlag mit Juckreiz aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) zu einem Therapieabbruch.

Bei den schweren UE wurde ausschließlich für den PT Lymphopenie ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Teplizumab beobachtet. Dieser Befund ist konsistent mit den oben beschriebenen pharmakodynamisch erwartbaren Lymphopenien. Im Studienverlauf der Studie TN-10 führte kein Fall von Lymphopenie zu einem Abbruch der Behandlung und es wurden keine SUE im Zusammenhang mit Lymphopenie berichtet. Gemäß Fachinformation wird eine regelmäßige Überwachung der Lymphozytenzahl während der Behandlung empfohlen; bei anhaltender Lymphopenie ist ein Abbruch der Therapie vorgesehen, wodurch das Risiko klinisch relevanter Komplikationen zusätzlich adressiert wird [47].

Die beobachteten Nebenwirkungen, einschließlich Infektionen, Hautreaktionen und hämatologischer Veränderungen, waren von milder bis moderater Ausprägung und sind vor dem Hintergrund des immunmodulatorischen Wirkmechanismus von Teplizumab einzuordnen. Hinsichtlich der transienten Lymphopenien zeigt Teplizumab ein erwartbares Sicherheitsprofil, wobei es sich um eine reversible laborchemische Veränderung ohne nachgewiesene klinische Konsequenz handelt. Für die Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit lässt sich daraus weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Teplizumab im Vergleich zur zVT ableiten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend zeigt sich für Teplizumab im Vergleich zur zVT eine bisher nicht erreichte, deutlich verbesserte Wirksamkeit im Endpunkt „Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D“ mit einer medianen Verzögerung der T1D-Manifestation von etwa 2 Jahren. Diese Verzögerung stellt einen beträchtlichen medizinischen Nutzen dar, da sie die Notwendigkeit einer Insulintherapie hinauszögert, die β -Zellfunktion länger erhält und mit einer Reduktion der physischen und psychosozialen Krankheitslast einhergeht sowie potenziell mit einer besseren Krankheitsprognose verbunden ist. Ergänzend zeigt sich im Endpunkt „C-Peptid“ zu Monat 24 ein konsistenter numerischer Vorteil zugunsten von Teplizumab, der auf einen besseren Erhalt der endogenen Insulinsekretion hindeutet. Für die Morbidität ergibt sich damit ein Zusatznutzen in einem **beträchtlichen Ausmaß**.

In der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit traten zwar einzelne statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab auf, insgesamt stellen diese wie oben beschriebenen transienten Ereignisse den langfristigen und beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität nicht infrage. Die beobachteten Nebenwirkungen, einschließlich Infektionen, Hautreaktionen und hämatologischer Veränderungen, waren überwiegend mild bis moderat ausgeprägt und vor dem Hintergrund des immunmodulatorischen Wirkmechanismus von Teplizumab erklärbar. Insbesondere die transienten Lymphopenien stellen ein erwartbares, pharmakodynamisch erklärbares und reversibles Sicherheitsphänomen dar, das als laborchemische Veränderung ohne nachgewiesene klinische Konsequenz einzustufen ist. Für die Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit lässt sich somit weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Teplizumab im Vergleich zur zVT ableiten. In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Teplizumab gegenüber der zVT.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teplizumab, das die β -Zellfunktion länger erhält und so die klinische Manifestation

des T1D, also den Eintritt in das Stadium 3, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2 verzögert.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit [16]. Der Ableitung des Zusatznutzens wird eine RCT mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen zugrunde gelegt.

Patientenpopulation

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren im Stadium 2 des T1D.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Teplizumab, das als intravenöse (i. v.) Infusion verabreicht wird. Laut Fachinformation erfolgen die Infusionen einmal täglich an 14 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Dosierung wird dabei an die Körperoberfläche des Patienten angepasst. Für Patienten mit T1D im Stadium 2 wird Teplizumab in einer Dosis von 65 µg/m² an Tag 1, in einer Dosis von 125 µg/m² an Tag 2, in einer Dosis von 250 µg/m² an Tag 3, in einer Dosis von 500 µg/m² an Tag 4 und in einer Dosis von 1.030 µg/m² an den Tagen 5 – 14 verabreicht [47].

Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 29.02.2024 (Vorgangsnummer: 2023-B-373) festgelegten zVT, definiert als „Beobachtendes Abwarten“. Bei der Bestimmung der zVT wurde seitens des G-BA zugrunde gelegt, dass Patienten mit T1D in den Stadien 1 und 2 nicht insulinpflichtig sind [16].

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Teplizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Die Endpunkte sind entsprechend der AM-NutzenV dargestellt [6].

Eine detaillierte Beschreibung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teplizumab erfolgte auf Basis der Analyse der Studie TN-10. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beach-

ten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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 Beantwortung der im vorliegenden Dossier untersuchten Fragestellung werden geeignete Studien über eine systematische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter RCT mit Teplizumab sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung von Teplizumab

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Teplizumab	A2	Andere Intervention als Teplizumab
Vergleichstherapie	E3	Beobachtendes Abwarten (Placebo)	A3	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt gemäß E4
Studientyp	E5	RCT	A5	Abweichender Studientyp
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder Studienberichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	A7	Abweichende Publikationstypen (z. B. <i>Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters</i> , Kongress-Abstracts), Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation, Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbankeinträge ohne verfügbare Ergebnisse
CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); T1D: Typ-1-Diabetes				

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zu Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation von Teplizumab [47]. In Bezug auf die Intervention werden daher nur Studien berücksichtigt, bei denen Teplizumab in mindestens einem Studienarm verabreicht wurde.

Die zVT wurde vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV am 29. Februar 2024 unter der Vorgangsnummer 2023-B-373 bestimmt. Dabei wurde als zVT für die Behandlung von erwachsenen sowie pädiatrischen Patienten im Stadium 2 des T1D ab einem Alter von 8 Jahren „Beobachtendes Abwarten“ als zVT benannt [16].

Auch die in den Einschlusskriterien festgelegten Endpunkte ergeben sich aus dem Beratungsgespräch [16].

Da es sich bei T1D um eine chronische Erkrankung handelt, wird eine Mindestdauer der Studien von 24 Wochen vorausgesetzt. Da RCTs mit der geringsten Ergebnisunsicherheit assoziiert sind, wird nur dieser Studientyp in der Recherche berücksichtigt.

Des Weiteren werden nur Studien berücksichtigt, für die eine Volltextpublikation, ein Studienbericht oder eine ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern vorlag, da andere Publikationstypen nicht die Kriterien des *CONSORT-Statements* erfüllen und somit eine Beurteilung der Studien nicht gewährleistet werden kann.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zu dem zu bewertenden Arzneimittel Teplizumab erfolgt über die Suchplattform OVID in den Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) und *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Für jede Datenbank wird eine individuelle Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische Suche in Studienregistern zu dem zu bewertenden Arzneimittel Teplizumab erfolgt in den Registern *ClinicalTrials.gov*, *European Union Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *Clinical Trials Information System* (CTIS). Für jedes Register wird eine individuelle Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Datenbank *Clinical Data* der *European Medicines Agency* (EMA) wird nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien durchsucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Entsprechend der Dossievorlage wird die Suchstrategie für diese Datenbank nicht dokumentiert.

Alle identifizierten Quellen werden nach den in Tabelle 4-2 dargestellten präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Ergebnisse der systematischen Suche in Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Internetseite des G-BA wird nach Einträgen zu Studien durchsucht, die bereits im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche oder der Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche bzw. der Suche in Studienregistern identifizierten Quellen werden anhand ihres Titels und Abstracts bzw. der Angaben der Registereinträge von zwei Reviewern unabhängig voneinander anhand der in Tabelle 4-2 dargestellten präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Quellen, deren Relevanz für die Nutzenbewertung anhand ihres Titels und Abstracts nicht eindeutig eingestuft werden kann, werden im Volltext nach den in Tabelle 4-2 spezifizierten Kriterien erneut bewertet. Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregistereinträgen werden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Bewertung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene systematisch mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F untersucht.

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt anhand folgender Aspekte:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte
- Sonstige Aspekte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt anhand folgender Aspekte:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-to-Treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts
- Sonstige Aspekte

Gemäß Verfo wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Die Ergebnisse für die relevante Studie oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt und, soweit möglich, eine Einschätzung dazu abgegeben, in welche Richtung sich die Verzerrung auf die Schätzung des Behandlungseffektes auswirkt. Nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die relevante Studie und die einzelnen Endpunkte erfolgt gemäß den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Dazu werden für alle eingeschlossenen Studien die relevanten Informationen aus den Studienprotokollen, statistischen Analyseplänen und Studienberichten extrahiert und zusammen mit dem Flowchart im Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden die demografischen Daten, krankheitsspezifischen Merkmale, Vorerkrankungen sowie Informationen zu Vor- und Begleitbehandlungen zu Studienbeginn dargestellt. Folgende Patientencharakteristika zu *Baseline* werden berücksichtigt:

- Demografische Merkmale
 - Alter
 - Altersgruppe
 - Geschlecht
 - Abstammung
 - Ethnische Herkunft
 - Körpergewicht
 - *Body Mass Index* (BMI)
 - BMI-Gruppe
 - Art der Verwandtschaft mit einer Person mit T1D
 - Kovariaten-Strata (Einteilung nach Alter und Bestätigungsstatus des OGTT)
- Krankheitsspezifische Merkmale
 - Autoantikörper
 - Glutamat-Decarboxylase-65-Antikörper (GAD65A)
 - Mikro-Insulin-Autoantikörper (*Micro-Insulin Autoantibodies*, mIAA)

- Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Antikörper (IA-2A)
- Inselzell-Antikörper (*Islet Cell Antibodies*, ICA)
- Zink-Transporter-8-Antikörper (ZnT8A)
- Anzahl der positiven Autoantikörper
- Humanes Leukozytenantigen (*Human Leukocyte Antigen*, HLA)-Risikoallele
 - DR3
 - DR4
- Glukosewert aus einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT)⁵
- Mittlere C-Peptid-AUC beim OGTT
- Glykiertes Hämoglobin A1c (HbA1c) in %

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Der medizinische Zusatznutzen von Teplizumab wird gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte beurteilt:

Tabelle 4-3: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension/ Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Morbidität		
<i>Studie TN-10</i>		
Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D ^a	Zeit bis zum klinisch manifesten T1D (Stadium 3)	HR [95 %-KI]; p-Wert
C-Peptid	Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	LS <i>Mean Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g
	Veränderung der C-Peptid-ln (AUC + 1) nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	
Sicherheit und Verträglichkeit		
<i>Studie TN-10</i>		
Gesamtraten der UE	Jegliche UE	OR [95 %-KI]; p-Wert
	Schwere ^b UE	RR [95 %-KI]; p-Wert

⁵ Es handelt sich um den Mittelwert der während des 2-Stunden-OGTT erhobenen Plasmaglukosewerte (Nüchternglukose sowie Messungen nach 30, 60, 90 und 120 Minuten).

Nutzendimension/ Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	SUE	RD [95 %-KI]; p-Wert
	UE, die zum Therapieabbruch führten	
UE nach SOC und PT	Jegliche UE nach SOC und PT	OR [95 %-KI]; p-Wert
	Schwere ^b UE nach SOC und PT	RR [95 %-KI]; p-Wert
	SUE nach SOC und PT	RD [95 %-KI]; p-Wert
	UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT	Deskriptive Darstellung

a: Die Kriterien für den Beginn von T1D Stadium 3 basierten auf Glukosetesten oder dem Nachweis einer ausgeprägten Hyperglykämie mit akuter metabolischer Dekompensation (diabetische Ketoazidose). Im Falle der Glukosetesten musste der T1D durch die Erfüllung eines der folgenden Kriterien an 2 Zeitpunkten, die möglichst nahe, jedoch mindestens einen Tag auseinanderlagen, bestätigt werden:

- Klinische T1D-Symptome (Polyurie, Polydipsie und unerklärlicher Gewichtsverlust) und zufällige (d.h. unabhängig von der Zeit seit der letzten Mahlzeit) Plasmaglukosekonzentration von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).
- Nüchternplasmaglukose von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l); „nüchtern“ wurde als keine Kalorienzufuhr für mindestens 8 Stunden definiert.
- 2-Stunden-Plasmaglukose von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l); der Test sollte mit einer Glukosebelastung durchgeführt werden, die dem Äquivalent von 1,75 g/kg Körpergewicht entspricht, bis maximal 75 g in Wasser aufgelöst, wasserfreier Glukose.

Bevorzugt sollte zumindest einer der beiden Tests einen OGTT beinhalten. Die Diagnose des T1D im Stadium 3 wurde als bestätigt angesehen, wenn die Glukosewerte im Rahmen eines OGTT in einem Labor von TrialNet, dem durchführenden Konsortium der Studie TN-10, ermittelt wurden. Patienten, bei denen die Diagnose des T1D im Stadium 3 ausschließlich aufgrund von Symptomen und einem zufälligen Glukosewert von > 200 mg/dl oder aufgrund anderer Kriterien als den oben genannten diagnostiziert wurden, wurden vom *TrialNet Diabetes Adjudication Committee* beurteilt.

b: Schwere UE entsprechen Grad ≥ 3 der CTCAE.

AUC: Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve*); HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; OGTT: Orale Glukosetoleranztest; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class* nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T1D: Typ-1-Diabetes; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Nicht zutreffend.

Morbidität

Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten Typ-1-Diabetes

Patientenrelevanz

Die Zeit bis zur Diagnose eines klinischen manifesten T1D stellt einen wesentlichen patientenrelevanten Endpunkt dar, da eine Verzögerung der Insulinpflichtigkeit sowohl medizinische als auch lebensqualitätsbezogene Vorteile für die Patienten mit sich bringt. Dies entspricht auch der Bewertung des G-BA, der eine spätere Notwendigkeit der Insulintherapie als klinisch bedeutsam und patientenrelevant anerkennt [16].

Eine Verlängerung der Zeit bis zur Diagnose des klinisch manifesten T1D durch eine längere Aufrechterhaltung der β -Zellfunktion kann zudem mit einer besseren Prognose nach klinischer Manifestation des T1D verbunden sein, was Langzeitdaten aus den DCCT/EDIC-Studien vermuten lassen [19, 34]. Es kann davon ausgegangen werden, dass dann zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation mehr funktionelle β -Zellmasse vorhanden ist [19, 34, 48]. Epidemiologische Studien zeigen, dass eine spätere klinische Manifestation des T1D mit einer verbesserten Lebenserwartung korreliert [46]. Zudem stehen diabetische Komplikationen in direktem Zusammenhang mit der Dauer der manifesten Erkrankung [39]. Eine spätere Manifestation des Stadiums 3 könnte daher die langfristige Krankheitslast reduzieren.

Die klinische Bedeutung einer Verzögerung der klinischen Manifestation des T1D wird auch durch Ergebnisse der DCCT/EDIC-Studien unterstützt. In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass die während der DCCT-Studie erreichte verbesserte glykämische Kontrolle bei Patienten unter intensivierter Therapie langfristig das Risiko von Komplikationen reduzierte, da diese Risikoreduktion selbst nach Ende der intensivierten Therapie und nachdem sich die glykämischen Werte im Verlauf der EDIC-Studie zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe einander annäherten bestehen blieb [35]. Dieser Befund wird mit dem Begriff des „metabolischen Gedächtnisses“ beschrieben und verdeutlicht die Auswirkung selbst kurzer Zeitabschnitte in frühen Phasen der Erkrankung unter besserer glykämischer Kontrolle auf den langfristigen Krankheitsverlauf. Die Verzögerung der klinischen Manifestation des T1D führt nicht nur zu lediglich einer Phase der besseren glykämischen Kontrolle durch Insulingabe, sondern sogar zu einer längeren Phase der Freiheit von Hyperglykämie und ohne die Notwendigkeit einer Insulinintervention, mit potenziell ähnlichen Effekten im Zeitverlauf, wie sie für die intensiviertere Therapie beobachtet wurden.

Auch auf die Lebensqualität hat eine Verzögerung der klinischen Manifestation des T1D positive Auswirkungen, denn es verlängert sich die Phase ohne die Schwierigkeiten einer dauerhaften Glukosekontrolle und Insulintherapie. Dadurch können kritische Lebensabschnitte wie Kindheit, Jugend und frühes Erwachsenenalter ohne die zusätzlichen Belastungen des Diabetesmanagements durchlaufen werden [1]. Gleichzeitig führt eine spätere klinische Manifestation zu einer Hinauszögerung der physischen und emotionalen Belastung und bringt wertvolle Zeit, sich darauf vorzubereiten, da das umfassende Krankheitsmanagement des klinisch manifesten T1D sowohl Patienten als auch Angehörige erheblich fordert [12, 20, 50]. Diese Belastung betrifft unter anderem auch finanzielle Aspekte, da Eltern häufig ihre Berufstätigkeit einschränken oder aufgeben müssen, um den besonderen Bedürfnissen eines Kindes mit T1D gerecht zu werden [9].

Eine Verzögerung der klinischen Erstmanifestation um etwa 2 Jahre ist in allen Altersgruppen von erheblicher Bedeutung. Die spezifischen Auswirkungen der Verzögerung unterscheiden sich jedoch altersabhängig. Bei Kindern und Jugendlichen ist sie wichtig, da ein insulinpflichtiger Diabetes in einer sensiblen Entwicklungs- und Schulphase mit erheblichen psychosozialen und familiären Belastungen verbunden ist und zusätzliche Herausforderungen im schulischen Umfeld mit sich bringt [4, 10]. Bei Erwachsenen ergibt sich die Relevanz einer Verzögerung aus anderen psychosozialen Aspekten. Diabetes ist in dieser Altersgruppe häufig mit ausgeprägtem Diabetes-Distress und Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

verbunden, die sich negativ auf Berufstätigkeit, familiäre Verpflichtungen und soziale Teilhabe auswirken können. [41, 53]. Die Verzögerung der klinischen Manifestation von T1D ist daher für die Patienten von hoher Relevanz. Durch die spätere klinische Manifestation des T1D kann nicht nur das Risiko langfristiger Komplikationen gesenkt werden, sondern auch die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Familien erheblich verbessert werden.

Operationalisierung

Der Endpunkt „Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D“ wurde als Zeit bis zum Auftreten eines klinisch manifesten T1D operationalisiert. Die Kriterien für den Beginn des klinisch manifesten T1D basierten auf Glukosetests oder dem Nachweis einer ausgeprägten Hyperglykämie mit akuter metabolischer Dekompensation (diabetische Ketoazidose). Im Falle der Glukosetests musste der T1D durch die Erfüllung eines der folgenden Kriterien an 2 Zeitpunkten, die möglichst nahe beieinander-, jedoch mindestens einen Tag auseinanderlagen, bestätigt werden:

- Klinische T1D-Symptome (Polyurie, Polydipsie und unerklärlicher Gewichtsverlust) und zufällige (d.h. unabhängig von der Zeit seit der letzten Mahlzeit) Plasmaglukosekonzentration von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
- Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l); „nüchtern“ wurde als keine Kalorienzufuhr für mindestens 8 Stunden definiert
- 2-Stunden-Plasmaglukose von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l); der Test sollte mit einer Glukosebelastung durchgeführt werden, die dem Äquivalent von 1,75 g/kg Körpergewicht entspricht, bis maximal 75 g in Wasser aufgelöster, wasserfreier Glukose

Nach Möglichkeit sollte mindestens einer der beiden Tests einen OGTT umfassen. Die Diagnose wurde als bestätigt angesehen, wenn die Glukosewerte im Rahmen eines OGTT in einem Labor von TrialNet, dem durchführenden Konsortium der Studie TN-10, bestimmt wurden. Patienten, bei denen T1D im Stadium 3 ausschließlich aufgrund von Symptomen mit einem zufälligen Glukosewert > 200 mg/dl oder anhand anderer als der oben genannten Kriterien diagnostiziert wurde, wurden durch das *TrialNet Diabetes Adjudication Committee* überprüft.

Validität

In der Studie TN-10 erfolgt die Feststellung des T1D Stadium 3 gemäß den international geltenden Leitlinien und insbesondere der deutschen S3-Leitlinie auf Basis von klar definierten biochemischen Schwellenwerten [2, 11, 20]. Die Bestätigung durch 2 unabhängige Messungen an unterschiedlichen Tagen gewährleistet eine hohe diagnostische Präzision und reduziert das Risiko von Fehldiagnosen. Die Messungen wurden in den zertifizierten Zentrallaboren von TrialNet durchgeführt, wodurch eine hohe methodische Qualität sichergestellt wird [44]. Somit ist die Feststellung der T1D-Diagnose eindeutig definiert und unterliegt keiner subjektiven Interpretation.

C-Peptid

Patientenrelevanz

Das C-Peptid (*connecting peptide*, Verbindungspeptid) ist ein Molekül aus 31 Aminosäuren, das bei der Spaltung des Proinsulins entsteht, nachdem die Enden des Proinsulins sich über Disulfidbrücken miteinander verbunden haben [24]. Das C-Peptid spielt eine entscheidende Rolle bei der korrekten Faltung des Insulins und der Bildung der Disulfidbrücken, die die Stabilität des Insulins gewährleisten [52]. Durch die Spaltung des körpereigenen Proinsulins entstehen Insulin und C-Peptid in äquimolaren Mengen. Da C-Peptid ausschließlich im Rahmen der endogenen Insulinbiosynthese freigesetzt wird, stellt es ein direktes und verlässliches Maß für die Insulinproduktion und damit die funktionelle Kapazität der β -Zellen dar. Im Vergleich zur direkten Insulinbestimmung bietet die C-Peptid-Messung den Vorteil einer wesentlich längeren biochemischen Stabilität, da C-Peptid im gleichen molaren Verhältnis wie Insulin freigesetzt wird, aber im Gegensatz zu Insulin langsamer (Halbwertszeit 20–30 Minuten vs. 3–5 Minuten bei Insulin) und nur minimal in der Leber abgebaut wird [42, 52]. Ein weiterer Vorteil ist die klare Differenzierung zwischen exogenem und endogenem Insulin: Bei insulinbehandelten Patienten ermöglicht die C-Peptid-Messung eine präzise Einschätzung der körpereigenen Insulinproduktion, da exogenes Insulin nicht mit einer C-Peptid-Sekretion verbunden ist [36]. Bei gesunden Personen liegt die C-Peptid-Plasmakonzentration im nüchternen Zustand zwischen 0,3 und 0,6 nmol/l. Nach einer Mahlzeit steigt sie auf 1 bis 3 nmol/l an [52].

C-Peptid ist der beste Indikator für die endogene Insulinproduktion, der eine zuverlässige Beurteilung der β -Zellfunktion ermöglicht [29, 36, 42]. Gemäß der S3-Leitlinie der DDG zur Therapie des T1D ist der Erhalt der β -Zellfunktion ein wichtiges Therapieziel [11]. Schon deshalb kommt dem C-Peptid eine große Bedeutung als therapeutischer Indikator zu. Zudem hat sich in Studien gezeigt, dass C-Peptid mit wichtigen klinischen Ergebnissen assoziiert ist.

In der Indikation T1D wurden 2 umfassende und richtungsweisende Studien durchgeführt, die den Einfluss einer intensiven Glukosekontrolle auf das Auftreten und die Progression diabetischer Komplikationen untersuchten und wichtige Daten zur Bedeutung des C-Peptids liefern. In der Studie DCCT mit 1.441 T1D-Patienten, die von 1982 bis 1993 durchgeführt wurde, wurde eine intensive Insulintherapie (Basal-Bolus-Insulintherapie oder Insulinpumpe) mit einer konventionellen Therapie mit Mischinsulinen verglichen. Ziel der DCCT-Studie war es, in einer kontrollierten klinischen Prüfung zu evaluieren, ob eine engmaschige Blutzuckereinstellung das Risiko für mikrovaskuläre und andere diabetesbedingte Komplikationen reduzieren kann. Die anschließende EDIC-Langzeitbeobachtungsstudie analysierte die langfristigen Effekte dieser Intervention auf spätere Krankheitsverläufe, insbesondere in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen und fortgeschrittene Diabeteskomplikationen [40]. Die hohe Relevanz der DCCT wurde auch von institutioneller Seite anerkannt: Das IQWiG hat die Ergebnisse der DCCT-Studie im Rahmen der Bewertung der kontinuierlichen Glukosemessung (*Continuous Glucose Monitoring*, CGM) als wesentliche Evidenzgrundlage herangezogen [26]. Darüber hinaus diente die DCCT als Grundlage für die Akzeptanz des HbA1c als validierten Surrogatendpunkt für mikrovaskuläre Komplikationen [25].

Auswertungen der Daten der DCCT- und EDIC-Kohorten belegen, dass höhere stimulierte C-Peptid-Werte mit einem geringeren Risiko für schwere Hypoglykämien assoziiert sind [19, 34, 49]. Selbst Patienten nach über 30 Jahren klinisch manifestem T1D zeigten bei mittleren ($> 0,03$ bis $\leq 0,2$ nmol/l) oder hohen ($> 0,2$ nmol/l) stimulierten C-Peptid-Werten eine signifikant niedrigere Rate schwerer Hypoglykämien im Vergleich zu jenen mit niedrigem ($\geq 0,003$ bis $\leq 0,03$ nmol/l) oder nicht nachweisbarem ($< 0,003$ nmol/l) C-Peptid [19]. Darüber hinaus zeigte sich, dass Patienten mit Nüchtern-C-Peptid $< 0,01$ nmol/l im Vergleich zu Patienten mit höheren C-Peptid-Werten eine ausgeprägtere glykämische Instabilität und eine erhöhte Anfälligkeit für Hypoglykämien aufwiesen [15]. Eine Studie zur Inselzelltransplantation bestätigte ebenfalls, dass bereits geringe Mengen an endogenem stimulierten C-Peptid ($> 0,3$ nmol/l) – als Indikator für die Wiederherstellung der endogenen Insulinproduktion – zur Stabilisierung des Nüchternplasmaglukosespiegels, Senkung des HbA1c-Werts und Reduktion schwerer Hypoglykämien beitragen können [51].

Die Ergebnisse der DCCT und EDIC-Studien werden auch durch aktuelle *Real-World*-Daten bestätigt. So zeigen aktuelle Ergebnisse einer Studie basierend auf der SDRNT1BIO-Datenbank, einer Kohortenstudie mit 5.630 schottischen Patienten mit T1D, dass höhere Zufalls-C-Peptid-Werte ($> 0,2$ nmol/l) unabhängig von Alter, Geschlecht und Diabetesdauer signifikant mit einer geringeren Inzidenz von DKA, schweren hypoglykämischen Ereignissen mit Krankenhausbehandlung sowie einer verlangsamten Progression von Retinopathie oder Makulopathie assoziiert sind. Ein höherer C-Peptid-Spiegel ist zudem mit niedrigeren HbA1c-Werten verbunden [28]. Diese Zusammenhänge waren über einen Zeitraum von bis zu 11 Jahren nach der initialen C-Peptid-Messung stabil nachweisbar, sowohl bei kontinuierlicher als auch bei kategorialer Analyse [37]. Bereits bei moderaten Zufalls-C-Peptid-Werten (0,005 – 0,03 nmol/l sowie 0,03 – 0,2 nmol/l) zeigten sich niedrigere Raten schwerwiegender Ereignisse im Vergleich zu Patienten mit nicht nachweisbarem C-Peptid ($< 0,005$ nmol/l) [28]. Diese *Real-World*-Daten unterstreichen die prognostische Bedeutung von C-Peptid als prädiktiven Biomarker zur Einschätzung des Risikos für schwerwiegende Folgeerkrankungen bei T1D.

Ein höherer C-Peptid-Spiegel deutet auf eine höhere verbliebene β -Zellaktivität hin und ist deshalb mit einer besseren glykämischen Kontrolle sowie einem geringeren Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen assoziiert [42]. So ist ein stabiler C-Peptid-Wert über 0,2 nmol/l mit einer signifikant niedrigeren Inzidenz von Retinopathie verbunden. Der Unterschied im Retinopathie-Risiko zwischen Patienten mit stimuliertem C-Peptid $< 0,2$ nmol/l und Patienten mit stimuliertem C-Peptid $\geq 0,2$ nmol/l betrug 58 % ($p = 0,0025$). Bei fortschreitender Retinopathie lag die Risikoreduktion sogar bei 79 % ($p = 0,0360$) [34]. Eine Analyse von Steffes et al. ergab, dass bereits stimulierte C-Peptid-Konzentrationen ab 0,04 nmol/l mit einem reduzierten Risiko für Retinopathie und Nephropathie assoziiert waren [49]. Eine weitere Studie zeigte, dass Nüchtern-C-Peptid-Werte unter 0,01 nmol/l mit einer erhöhten Inzidenz von Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie und Fußulzera korrelierten [33]. Die Analysen der DCCT zeigten, dass ein stimulierter C-Peptid-Wert von 0,2 nmol/l als klinisch bedeutsamer Schwellenwert gelten kann, oberhalb dessen Patienten eine bessere Glukosekontrolle und ein geringeres Risiko für diabetesbedingte Komplikationen haben [8, 34].

Es haben also mehrere klinische Studien, einschließlich der DCCT- und EDIC-Studien, gezeigt, dass die C-Peptid-Spiegel, als Maß für die verbleibende β -Zellfunktion, eng mit dem Auftreten diabetesbedingter Komplikationen bei Patienten mit T1D assoziiert sind. Diese Zusammenhänge werden durch *Real-World*-Daten aus der schottischen SDRNT1BIO-Kohorte bestätigt, die in einer breiten Patientenpopulation ähnliche Ergebnisse zeigen. Die vorliegenden Daten unterstreichen die hohe klinische Bedeutung des C-Peptids als prädiktiver Marker für das T1D-Management und seine Patientenrelevanz. Das C-Peptid ermöglicht eine empfindliche, etablierte und klinisch validierte Beurteilung der β -Zellfunktion [29, 36, 42]. Ein höherer und stabiler C-Peptid-Wert trägt nicht nur zur besseren Glukosekontrolle bei, sondern ist auch mit einem langfristig geringeren Risiko für schwere Hypoglykämien und mikrovaskuläre Komplikationen verbunden.

Angesichts der zentralen Rolle der β -Zellfunktion für den Krankheitsverlauf bei T1D ist deren Erhalt ein wesentliches therapeutisches Ziel zur langfristigen Verbesserung klinischer Ergebnisse. Das C-Peptid, als etablierter Marker der β -Zellfunktion, eignet sich daher in besonderem Maße als primärer Endpunkt für klinische Studien, die auf den Erhalt oder die Verbesserung der endogenen Insulinproduktion bei T1D abzielen. Sein direkter Zusammenhang mit einer besseren glykämischen Kontrolle, einem geringeren Hypoglykämierisiko sowie einer Reduktion diabetesbedingter Komplikationen unterstreicht die hohe Patientenrelevanz des C-Peptids als klinischer Endpunkt mit unmittelbarem Einfluss auf das tägliche Leben und die Lebensqualität von Patienten mit T1D.

Operationalisierung

In der Studie TN-10 wurde das C-Peptid mittels OGTT gemessen. Der OGTT ist ein diagnostisches Standardverfahren zur Erkennung von Störungen im Glukosestoffwechsel, insbesondere zur Diagnose von Diabetes mellitus [3, 11, 20]. Die Interpretation, ob eine normale Glukosetoleranz, eine gestörte Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus vorliegt, erfolgte anhand der Blutzuckerwerte, die vor und 2 Stunden nach der Einnahme einer Glukoselösung gemessen wurden. Diese enthielt 1,75 g Glukose pro kg Körpergewicht, maximal jedoch 75 g wasserfreie Glukose in Wasser gelöst.

In der Studie wurden sowohl die nach einem 2-stündigen OGTT gemessenen C-Peptid-Konzentrationen als auch die 2-Stunden-C-Peptid-AUC-Werte erfasst und analysiert. Die individuellen C-Peptid-Konzentrationen wurden nach Zeitpunkten aufgelistet. Die 2-Stunden-C-Peptid-AUC wurde mit der Trapezregel anhand der Zeitpunkte 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten des OGTT berechnet. Die Ergebnisse wurden in ng/ml gemessen und durch Multiplikation mit 0,331 in nmol/l umgerechnet. Werte unterhalb der Nachweisgrenze wurden für diese Zeitpunkte als 0 angesetzt. AUC-Werte und deren Veränderungen gegenüber dem *Baseline*-Wert wurden nach Behandlung und Visite zusammengefasst.

Der Endpunkt „C-Peptid“ wird im Dossier durch folgende Operationalisierung dargestellt:

- Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem *Baseline*-Wert

Validität

In der Studie TN-10 wird das C-Peptid im Rahmen eines OGTT gemessen, einer etablierten und international anerkannten Methode zur Beurteilung der β -Zellrestfunktion und Insulinsekretion [3, 11, 20]. Da der Endpunkt „C-Peptid“ mithilfe dieser standardisierten Methodik erhoben wurde, ist seine Validität gegeben.

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung besteht, können UE sowohl direkte als auch indirekte Auswirkungen auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten haben. Der Endpunkt „UE“ dient hierbei der umfassenden Darstellung des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels und spiegelt somit die reale Patientenerfahrung wider. Gemäß § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 Kapitel 5 der Verfo wird eine Verringerung der Nebenwirkungen als patientenrelevanter therapeutischer Effekt anerkannt [17].

Operationalisierung

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Version 23.0. Dabei wurde eine hierarchische Struktur basierend auf SOC und PT verwendet. Zur Bewertung des Schweregrads der UE wurden die *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) herangezogen.

Zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Teplizumab werden folgende Endpunkte berücksichtigt:

- UE Gesamtrate
 - Jegliche UE
 - Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - SUE
 - UE, die zum Behandlungsabbruch führen
- UE nach SOC und PT
 - Jegliche UE, die bei ≥ 10 % Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
 - SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind

- UE, die zum Behandlungsabbruch führten (deskriptiv)

Validität

Zur Sicherstellung der Patientensicherheit wurde ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee eingesetzt, das die objektive Erfassung der UE durch die Prüfarzte kontrollierte. Durch den Ausschluss einer subjektiven Beurteilung der UE und die standardisierte Dokumentation nach internationalen Vorgaben wie MedDRA ist die Validität des Endpunkts „UE“ gewährleistet.

4.2.5.2.3 Statistische Auswertung der Endpunkte

Die Wirksamkeitsendpunkte wurden jeweils auf Grundlage der ITT-Population analysiert. Endpunkte zu UE wurden auf Grundlage der Sicherheitspopulation ausgewertet.

Analyse binärer Endpunkte

Für binäre Endpunkte werden jeweils die Gesamtzahl der Patienten (N), sowie der absolute und prozentuale Anteil von Patienten mit Ereignis (*Responder*) (n [%]) dargestellt.

Der Behandlungseffekt wird mittels der Effektschätzer *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) angegeben. Alle Effektschätzer werden inklusive 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und des p-Wertes erfolgt für die Endpunkte der Wirksamkeit mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, das Alter und der Bestätigungsstatus des OGTT⁶ sowie die korrespondierenden *Baseline*-Werte als Kovariaten eingehen. Für die Endpunkte der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgt die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und des p-Wertes mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate eingeht. Bei Ereignisraten von ≤ 1 % wird anstelle des OR das Peto-OR dargestellt, wobei das zugehörige 95 %-KI und p-Wert auf Basis einer Normalverteilungsapproximation berechnet werden. Bei der Berechnung des RR und des p-Wertes wird eine Nullzellenkorrektur angewendet. Für die Berechnung des 95 %-KI erfolgt keine Nullzellenkorrektur.

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Für kontinuierliche Endpunkte werden zu *Baseline*, zu den jeweiligen Analysezeitpunkten sowie der Veränderung zu *Baseline* deskriptive Analysen dargestellt. Es werden jeweils die Anzahl der Patienten (N) sowie der Mittelwert inklusive der Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) angegeben. Für jeden Analysezeitpunkt wird zusätzlich zu der Veränderung zu *Baseline* der adjustierte *Least Squares Mean* (LS Mean) inklusive Standardfehler (*Standard Error*, SE) dargestellt. Als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Teplizumab gegenüber der Kontrolle wird die adjustierte Mittelwertdifferenz *Least Squares Mean Difference* (LS Mean Difference) inklusive 95 %-KI und p-Wert angegeben. Die Berechnung basiert auf einem *Mixed*

⁶ Die Patienten wurden nach dem Alter und dem Bestätigungsstatus des OGTT in 3 Gruppen kategorisiert: a) Alter 8-17 Jahre mit einem bestätigten abnormalen OGTT; b) Alter 8-17 Jahre mit einem abnormalen OGTT, der nicht bestätigt wurde; c) 18 Jahre oder älter mit einem bestätigten abnormalen OGTT.

Model for Repeated Measures (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und Behandlungsgruppe, Alter und dem Bestätigungsstatus des OGTT⁶, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierendem *Baseline*-Wert und Interaktion zwischen *Baseline*-Wert und Visite als feste Effekte. Das Modell berücksichtigt alle verfügbaren Zeitpunkte und verwendet ein Residualvarianzmaß, das durch die gewählte Kovarianzstruktur sowie den zeitlichen Verlauf beeinflusst wird. Ergänzend erfolgt die Angabe der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' *g*, ebenfalls mit 95 %-KI. Hedges' *g* basiert auf der Differenz der Gruppennittelwerte, standardisiert durch die gepoolte SD, und enthält einen Korrekturfaktor zur Vermeidung einer Überschätzung der Effektgröße bei kleinen Stichproben. Es handelt sich um ein dimensionsloses Maß, das die Vergleichbarkeit der Effekthöhe über unterschiedliche Skalen hinweg ermöglicht.

Analyse der *Time-to-Event*-Endpunkte

Für *Time-to-Event* (TTE)-Endpunkte werden jeweils die Gesamtzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (N), die Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%]) sowie zensierte Fälle dargestellt. Der Behandlungseffekt wird mittels *Hazard Ratio* (HR) mit zugehörigem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert angegeben. Die Berechnung erfolgt anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodelles, in das die Behandlungsgruppe, das Alter und der Bestätigungsstatus des OGTT⁶ sowie die korrespondierenden *Baseline*-Werte als Kovariaten eingehen. Zusätzlich wird die Signifikanz des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mit einem stratifizierten, zweiseitigen Log-Rank-Test geprüft. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird auf Basis der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Eine grafische Darstellung erfolgt über Kaplan-Meier-Kurven.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

⁷ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{8,9} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁰ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{11,7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Nicht zutreffend.

⁸ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.

⁹ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

¹⁰ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹¹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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.

Die Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse im Hinblick auf methodische Faktoren. Im Studienprotokoll waren a priori keine Sensitivitätsanalysen vorgesehen. Im Dossier werden Sensitivitätsanalysen für die „Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ dargestellt.

Für die „Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Verteilungscharakteristika der C-Peptid-AUC-Daten durchgeführt. Aufgrund der rechtsschiefen Verteilung der C-Peptid-AUC-Werte erfolgte die Sensitivitätsanalyse auf logarithmierten Werten unter Anwendung der Transformation $\ln(AUC + 1)$.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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 Überprüfung der Konsistenz der Behandlungseffekte über potenzielle Effektmodifikatoren hinweg werden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Tabelle 4-4 gibt einen Überblick über die im Dossier dargestellten Subgruppen und die entsprechenden Subgruppenkategorien.

Die Subgruppenanalysen umfassen die Merkmale Alter, Geschlecht sowie den C-Peptid-Spiegel zu *Baseline*. Die altersbezogene Subgruppe spiegelt einen der im Studienprotokoll der Studie TN-10 definierten Stratifikationsfaktoren wider. Gemäß Protokoll erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach Studienzentrum sowie nach dem Alter zum Zeitpunkt der Rekrutierung (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre).

Subgruppenanalysen zu potenziellen Zentrums- oder Ländereffekten wurden nicht durchgeführt. Insgesamt waren 16 Studienzentren an der Studie TN-10 beteiligt. Eine zentrumsbezogene Analyse hätte aufgrund der geringen Fallzahlen pro Zentrum zu einer weiteren Fragmentierung der Studienpopulation und damit zu einer unzureichenden statistischen Aussagekraft geführt. Eine regionale Aggregation war nicht möglich, da die Studie ausschließlich in den USA durchgeführt wurde.

Die zusätzliche Subgruppenanalyse nach dem C-Peptid-Spiegel zu *Baseline* wurde durchgeführt, um potenzielle Unterschiede im Behandlungseffekt in Abhängigkeit von der residualen endogenen Insulinsekretion zu untersuchen. C-Peptid ist der beste Indikator für die endogene Insulinproduktion, der eine zuverlässige Beurteilung der β -Zellfunktion ermöglicht [29, 36, 42].

Tabelle 4-4: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen

Subgruppe ^a	Subgruppenkategorien
Alter	< 18 Jahre vs. \geq 18 Jahre
Geschlecht	Männlich vs. Weiblich
C-Peptid-Spiegel zu <i>Baseline</i>	< Median vs. \geq Median

a: Für die Studie TN-10 wurde keine Subgruppenanalyse zu Zentrums- oder Ländereffekten durchgeführt. An der Studie waren insgesamt 16 Studienzentren beteiligt. Eine Subgruppenanalyse auf Ebene der einzelnen Zentren wäre nicht sinnvoll gewesen, da dies zu 16 Subgruppen mit jeweils sehr kleinen Fallzahlen geführt hätte. Eine Aggregation nach Regionen war ebenfalls nicht möglich, da die Studie TN-10 ausschließlich in den USA durchgeführt wurde und somit nur eine Region vorlag.

Die Subgruppenanalysen orientieren sich an den Auswertungen der Gesamtpopulation und werden unter Verwendung der gleichen statistischen Modelle wie die Hauptanalyse des jeweiligen Effektschätzers durchgeführt. Dabei wird das Subgruppenmerkmal nicht als Stratum in die Analyse aufgenommen. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG werden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst und bei binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [27].

Zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Ein p-Wert unter 0,05 gilt als Hinweis auf eine Interaktion. Bei der Interpretation ist jedoch zu berücksichtigen, dass nach Definition des p-Werts durchschnittlich 5 % der durchgeführten Interaktionstests falsch-positive Ergebnisse liefern können. Daher kann ein signifikanter p-Wert nicht allein als Beleg für eine klinisch relevante Effektmodifikation angesehen werden. In einem zweiten Bewertungsschritt wird die Plausibilität der Subgruppenanalyse überprüft. Dabei wird untersucht, ob sich die Effekte über mehrere Endpunkte hinweg konsistent zeigen und ob sie medizinisch plausibel sind. Eine detaillierte Diskussion der Subgruppenergebnisse mit positivem Interaktionstest (p-Wert < 0,05) ist in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 zu finden.

Falls eine signifikante Interaktion (p < 0,05) festgestellt wird, werden die Ergebnisse getrennt nach Subgruppen dargestellt. Besteht kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen

Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor, erfolgt keine separate Darstellung nach Subgruppen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen¹². Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹³ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹⁴ sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹⁵.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁶ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁷.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind

¹² Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹³ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁶ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. *Journal of Statistical Software* 2023; 106(2):1-40.

¹⁷ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{18, 19, 20}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend.

¹⁸ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁹ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

²⁰ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TN-10	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 18.07.2011 Studienende: 30.11.2018 Datenschnitt (Finale Analyse): 30.11.2018	<u>Teplizumab-Arm:</u> Teplizumab, 14-tägige Behandlung, insgesamt 9.034 µg/m ² i. v. <u>Kontrollarm:</u> Placebo, 14-tägige Behandlung, Kochsalzlösung i. v.
KIBOU-T1D	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 25.07.2025 Studienende (geplant): 06.03.2028	<u>Teplizumab-Arm:</u> Teplizumab, 14-tägige Behandlung, insgesamt 9.034 µg/m ² i. v. <u>Kontrollarm:</u> Beobachtung (Keine Intervention)
i. v.: intravenös					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Stand der Information ist der 24.11.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KIBOU-T1D	A7 (laufende japanische Studie ohne verfügbare Ergebnisse)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

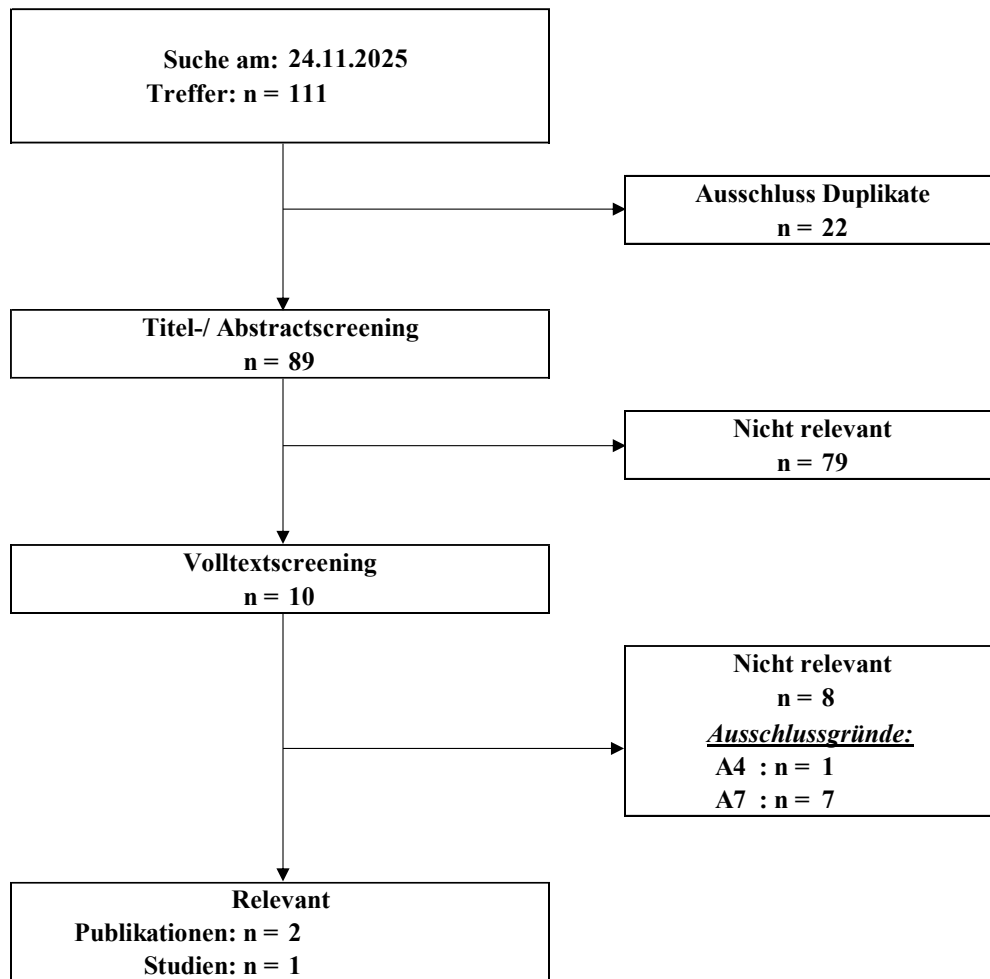


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche wurde am 24.11.2025 in den Datenbanken MEDLINE und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt. Nach Ausschluss von Duplikaten verblieben 89 Treffer für das Titel-/Abstract Screening. Hierbei wurden 79 Treffer als nicht relevant eingestuft, während 10 Publikationen im Volltext geprüft wurden. Im Ergebnis wurden 2 Publikationen identifiziert, die sich auf die im Dossier dargestellte Studie TN-10 beziehen [22, 48]. Die Publikation von Herold et al. 2019 stellt die primäre und finale Auswertung der Studie TN-10 dar. Die Publikation von Sims et al. 2021 beschreibt eine Follow-Up-Auswertung von Patienten der Studie TN-01, in die Patienten aus der Studie TN-10 nach Ende dieser übergehen konnten. Ihre Ergebnisse sind daher für die Darstellung in diesem Dossier nicht unmittelbar relevant.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TN-10	ClinicalTrials.gov: NCT01030861 [7] EU-CTR: 2013-002248-98 [13]	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: <i>European Union Clinical Trials Register</i></p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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.

Stand der Information ist der 24.11.2025.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Stand der Information ist der 24.11.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und

in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon- serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register- einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quel- len ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
TN-10	ja	ja	nein	ja [44]	ja [7, 13]	ja [22, 48]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TN-10	RCT, zweiarmig, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase-II-Studie	Erwachsene und pädiatrische Patienten im Stadium 2 des T1D im Alter von 8 bis 45 Jahre	Teplizumab, 14-tägige Behandlung, insgesamt 9.034 µg/m ² i. v. (n = 44) Placebo (Kochsalzlösung i v.), 14-tägige Behandlung (n = 32)	<u>Screening-Phase:</u> bis zu 7 Wochen <u>Behandlung:</u> 14-tägige Behandlung, 1 Behandlungszyklus <u>Datenschnitt:</u> 30.11.2018	<u>Ort</u> 16 Zentren in den USA <u>Zeitraum</u> 18.07.2011 – 30.11.2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zum klinisch manifesten T1D <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung der C-Peptid-AUC gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit
AUC: Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>); i. v.: intravenös; T1D: Typ-1-Diabetes						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Teplizumab	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
TN-10	Teplizumab Gesamtdosis 9.034 µg/m ² i. v. 14-tägige Behandlung 1 Behandlungszyklus	Placebo (Kochsalzlösung) i. v.	<p><u>Vorbehandlung:</u> Gabe von Ibuprofen und Antihistaminika vor der Infusion von Teplizumab bzw. Placebo für mindestens die ersten 5 Tage des Behandlungszyklus. Weitere Gabe von Ibuprofen, Antihistaminika und/oder Paracetamol konnte bei Bedarf zur Behandlung von Fieber, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen oder Hautausschlag erfolgen.</p> <p><u>Hintergrundtherapie:</u> Es wurde keine Hintergrundtherapie vorgesehen. Begleitmedikationen wurden im Laufe der Studie erfasst und dokumentiert.</p> <p><u>Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation:</u> Angaben zu Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation liegen für die Studie TN-10 nicht vor. Die Studienpopulation umfasste Patienten mit T1D im Stadium 2, die klinisch asymptomatisch waren und keine Therapie erhielten. Bei Abbruch des Behandlungszyklus mit Teplizumab bzw. nach Beendigung des 14-tägigen Behandlungszyklus erhielten die Patienten daher keinerlei weitere Therapie.</p>
i. v.: intravenös; T1D: Typ-1-Diabetes			

Tabelle 4-12: Demografische Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie TN-10

Charakteristikum	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32	Gesamt N = 76
Alter (Jahre)			
MW (SD)	19 (11,9)	18 (11,1)	19 (11,5)
Median (Min; Max)	14 (8,5; 49,5)	13 (8,6; 45,0)	14 (8,5; 49,5)
Altersgruppe, n (%)			
< 18 Jahre	29 (65,9)	26 (81,3)	55 (72,4)
≥ 18 Jahre	15 (34,1)	6 (18,8)	21 (27,6)

Charakteristikum	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32	Gesamt N = 76
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	19 (43,2)	15 (46,9)	34 (44,7)
Männlich	25 (56,8)	17 (53,1)	42 (55,3)
Kovariaten-Strata, n (%)			
< 18 Jahre und bestätigter abnormaler ^a OGTT	24 (54,5)	23 (71,9)	47 (61,8)
> 18 Jahre und nicht bestätigter abnormaler ^a OGTT	5 (11,4)	3 (9,4)	8 (10,5)
< 18 Jahre und nicht bestätigter abnormaler ^a OGTT	15 (34,1)	6 (18,8)	21 (27,6)
≥ 18 Jahre und bestätigter abnormaler ^a OGTT			
Ethnische Herkunft, n (%)			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1 (2,3)	1 (3,1)	2 (2,6)
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	43 (97,7)	29 (90,6)	72 (94,7)
Ohne Angabe	0	2 (6,3)	2 (2,6)
Abstammung, n (%)			
Kaukasisch	44 (100)	30 (93,8)	74 (97,4)
Asiatisch	0	1 (3,1)	1 (1,3)
Mehrere	0	1 (3,1)	1 (1,3)
Körpergewicht (kg)			
MW (SD)	58,0 (24,7)	57,0 (19,5)	57,0 (22,5)
Median (Min; Max)	52,0 (26,6; 143,5)	61,0 (27,2; 117,1)	55,0 (26,6; 143,5)
BMI (kg/m²)			
MW (SD)	22,0 (6,38)	22,1 (4,39)	22,0 (5,59)
Median (Min; Max)	20,0 (14,7; 43,7)	21,6 (16,0; 34,6)	21,0 (14,7; 43,7)
BMI-Gruppe, n (%)			
< Median	26 (59,1)	12 (37,5)	38 (50,0)
≥ Median	18 (40,9)	20 (62,5)	38 (50,0)
Art der Verwandtschaft mit einer Person mit T1D^b, n (%)			
Geschwister	30 (68,2)	19 (59,4)	49 (64,5)
Nachkommen	7 (15,9)	6 (18,8)	13 (17,1)
Elternteil	7 (15,9)	6 (18,8)	13 (17,1)
Geschwister und ein weiterer Verwandter ersten Grades	3 (6,8)	3 (9,4)	6 (7,9)
Verwandter zweiten Grades	5 (11,4)	7 (21,9)	12 (15,8)
Verwandter dritten Grades oder weiter ent- fernt	1 (2,3)	2 (6,3)	3 (3,9)
<p>a: Abnormale Glukosetoleranz wurde durch Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 110 - < 126 mg/dl oder 2-Stunden-Plasmaglukose von ≥ 140 - < 200 mg/dl oder durch 30-, 60- oder 90-Minuten-Wert bei OGTT ≥ 200 mg/dl definiert.</p> <p>b: Ein Verwandter ersten Grades wurde als eine Person definiert, die mindestens 50 % des Erbguts mit der betreffenden Person teilt (z. B. Vollgeschwister, Eltern, Nachkommen). Ein Verwandter zweiten Grades sollte</p>			

Charakteristikum	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32	Gesamt N = 76
25 % des Erbguts teilen (z. B. Großeltern, Enkelkinder, Halbgeschwister, Tanten und Onkel). Ein Verwandter dritten Grades sollte 12,5 % des Erbguts teilen (z. B. Cousins ersten Grades, Urgroßeltern und Urenkel). Ein Patient konnte mehrere Verwandtschaftsbeziehungen zu Personen mit T1D haben; in diesem Fall wurden alle relevanten Verwandtschaftsgruppen in die Berechnung einbezogen.			
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; MW: Mittelwert; OGTT: Orale Glukosetoleranztest; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); T1D: Typ-1-Diabetes			

Tabelle 4-13: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie TN-10

Charakteristikum	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32	Gesamt N = 76
Autoantikörper^a			
GAD65A, n (%)			
Positiv	40 (90,9)	28 (87,5)	68 (89,5)
Negativ	4 (9,1)	4 (12,5)	8 (10,5)
mIAA, n (%)			
Positiv	19 (43,2)	11 (34,4)	30 (39,5)
Negativ	25 (56,8)	21 (65,6)	46 (60,5)
IA-2A, n (%)			
Positiv	26 (59,1)	24 (75,0)	50 (65,8)
Negativ	18 (40,9)	8 (25,0)	26 (34,2)
ICA, n (%)			
Positiv	29 (65,9)	28 (87,5)	57 (75,0)
Negativ	15 (34,1)	4 (12,5)	19 (25,0)
ZnT8A, n (%)			
Positiv	32 (72,7)	24 (75,0)	56 (73,7)
Negativ	12 (27,3)	8 (25,0)	20 (26,3)
Anzahl der positiven Autoantikörper, n (%)			
1	1 (2,3) ^b	0	1 (1,3) ^b
2	12 (27,3)	7 (21,9)	19 (25,0)
3	11 (25,0)	5 (15,6)	16 (21,1)
4	12 (27,3)	14 (43,8)	26 (34,2)
5	8 (18,2)	6 (18,8)	14 (18,4)
HLA-Risikoallele, n (%)			
Weder DR3 noch DR4	5 (11,4)	3 (9,4)	8 (10,5)
Nur DR3	10 (22,7)	8 (25,0)	18 (23,7)
Nur DR4	16 (36,4)	14 (43,8)	30 (39,5)
Sowohl DR3 als auch DR4	11 (25,0)	7 (21,9)	18 (23,7)
Fehlend	2 (4,5)	0	2 (2,6)
HLA-DR3, n (%)			

Charakteristikum	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32	Gesamt N = 76
n	42	32	74
Vorhanden	21 (50,0)	15 (46,9)	36 (48,6)
Nicht vorhanden	21 (50,0)	17 (53,1)	38 (51,4)
HLA-DR4, n (%)			
n	42	32	74
Vorhanden	27 (64,3)	21 (65,6)	48 (64,9)
Nicht vorhanden	15 (35,7)	11 (34,4)	26 (35,1)
Glukosewert aus einem OGTT^c (mg/dl)			
MW (SD)	162,5 (22,3)	155,3 (22,9)	159,5 (22,7)
Median (Min; Max)	164,6 (115; 207)	154,4 (103; 200)	160,4 (103; 200)
C-Peptid-AUC beim OGTT (nmol/l)			
MW (SD)	1,98 (0,85)	1,89 (0,72)	1,94 (0,79)
Median (Min; Max)	1,77 (0,6; 4,4)	1,73 (0,7; 3,8)	1,76 (0,6; 4,4)
HbA1c (%)			
MW (SD)	5,16 (0,33)	5,21 (0,26)	5,18 (0,31)
Median (Min; Max)	5,2 (4,6; 6,1)	5,3 (4,3; 5,6)	5,2 (4,3; 6,1)
<p>a: Ein Autoantikörper galt als positiv, wenn folgende Grenzwerte überschritten wurden: Anti-GAD65 > 20 Einheiten/ml; Anti-IA-2 > 5 Einheiten/ml; mIAA > 0,010; ICA ≥ 10 <i>Juvenile Diabetes Foundation</i>-Einheiten; Anti-ZnT8 > 0,020.</p> <p>b: Ein Patient hatte einen eindeutig nachgewiesenen Autoantikörper, während der Titer des zweiten Autoantikörpers an der Grenze zwischen positiv und negativ lag. Die Aufnahme dieses Patienten in die Studie erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes.</p> <p>c: Es handelt sich um den Mittelwert der während des 2-Stunden-OGTT erhobenen Plasmaglukosewerte (Nüchternglukose sowie Messungen nach 30, 60, 90 und 120 Minuten).</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>); GAD65A: Glutamat-Decarboxylase-65-Antikörper; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A1c; HLA: Humanes Leukozytenantigen (<i>Human Leukocyte Antigen</i>); IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Antikörper; ICA: Inselzell-Autoantikörper (<i>Islet Cell Autoantibodies</i>); mIAA: Mikro-Insulin-Autoantikörper (<i>Micro-Insulin Autoantibodies</i>); MW: Mittelwert; OGTT: Orale Glukosetoleranztest; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); ZnT8A: Zink-Transporter-8-Antikörper</p>			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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 Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teplizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie TN-10 herangezogen. Diese wird im Folgenden basierend auf dem CSR beschrieben [44].

Studie TN-10

Studiendesign

Die Studie TN-10 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Teplizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verzögerung oder Verhinderung von T1D bei autoantikörperpositiven, klinisch noch nicht an T1D erkrankten Verwandten von Patienten mit T1D. Die Studie wurde an 16 Studienzentren in den USA durchgeführt.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum klinisch manifesten T1D. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Ausschüttung von C-Peptid nach Gabe von oraler Glukose (im Rahmen eines OGTT), sowie Sicherheit und Verträglichkeit von Teplizumab im Vergleich zu Placebo.

Nach einer *Screening*-Phase von bis zu 7 Wochen wurden die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Ursprünglich war eine Studienpopulation von 140 bis 170 Patienten vorgesehen. Aufgrund unerwartet langsamer Rekrutierung wurde das Protokoll jedoch am 25. Juni 2014 per Amendment angepasst und die Zielgröße auf 71 Patienten reduziert. Dies erklärt auch die ungleichmäßige Verteilung der Studienarme, trotz ursprünglich geplanter 1:1-Randomisierung. In einem Studienarm wurden die Patienten mit Teplizumab behandelt, während im anderen Studienarm Placebo als Kontrolle verabreicht wurde. Die Patienten wurden nach dem Alter und dem Bestätigungstatus des OGTT in 3 Gruppen kategorisiert: a) Alter 8-17 Jahre mit einem bestätigten abnormalen²¹ OGTT; b) Alter 8-17 Jahre mit einem abnormalen OGTT, der nicht bestätigt wurde; c) 18 Jahre oder älter mit einem bestätigten abnormalen OGTT. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und Alter zum Zeitpunkt der Rekrutierung (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre). Die Studie war darauf ausgelegt, etwa 71 Patienten über einen Zeitraum von ca.

²¹ Abnormale Glukosetoleranz wurde durch Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 110 - < 126 mg/dl oder 2-Stunden-Plasmaglukose von ≥ 140 - < 200 mg/dl oder durch 30-, 60- oder 90-Minuten-Wert bei OGTT ≥ 200 mg/dl definiert.

6 Jahren zu rekrutieren und sollte eine Gesamtstudiendauer von 6 bis 10 Jahren haben. Während der Studienlaufzeit wurden die Prognosen für den Studienabschluss, basierend auf der Einschreibungsrate, der beobachteten HR sowie der Rate der *Loss-to-Follow-up* regelmäßig überprüft und angepasst.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 76 Patienten in die Studie randomisiert; 44 Patienten wurden dem Teplizumab-Arm und 32 Patienten dem Kontrollarm zugeteilt. Die ITT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten und umfasst 44 Patienten im Teplizumab-Arm und 32 Patienten im Kontrollarm. Die *Safety*-Population, die alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, umfasst 44 Patienten im Teplizumab-Arm und 32 Patienten im Kontrollarm.

Bezüglich der demografischen Merkmale und *Baseline*-Charakteristika sind die beiden Behandlungsarme vergleichbar (siehe Tabelle 4-12). Der Median für Alter lag bei 14,0 Jahren im Teplizumab-Arm und 13,0 Jahren im Kontrollarm, wobei der Großteil der Patienten jünger als 18 Jahre alt waren (Teplizumab-Arm vs. Kontrollarm: 65,9 % vs. 81,3 %). Etwas mehr als die Hälfte der Patienten war männlich (56,8 % vs. 53,1 %). Die Mehrheit der Patienten beider Studienarme war kaukasischer Abstammung (100 % vs. 93,8 %) und wies keinen hispanischen oder lateinamerikanischen Hintergrund auf (97,7 % vs. 90,6 %). Die Mediane für Körpergewicht und BMI lagen bei 52,0 kg und 20,0 kg/m² im Teplizumab-Arm bzw. bei 61,0 kg und 21,6 kg/m² im Kontrollarm. Der überwiegende Anteil der Patienten war jünger als 18 Jahre alt und hatte ein bestätigtes abnormales²¹ OGTT-Ergebnis (54,5 % vs. 71,9 %). Bezogen auf die Art der Verwandtschaft zu einer Person mit T1D war die Mehrheit der Patienten Geschwister von Betroffenen (68,2 % vs. 59,4 %). Eltern und Nachkommen waren gleichermaßen vertreten und machten jeweils 15,9 % im Teplizumab-Arm bzw. 18,8 % im Kontrollarm aus. Verwandte zweiten Grades waren im Teplizumab-Arm mit 11,4 % und im Kontrollarm mit 21,9 % vertreten.

Bei den krankheitsspezifischen Merkmalen lassen sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen erkennen (siehe Tabelle 4-13). Der Großteil der Patienten war positiv für Anti-GAD65-Autoantikörper (90,9 % vs. 87,5 %), für Anti-IA-2-Autoantikörper (59,1 % vs. 75,0 %), für Anti-ICA (65,9 % vs. 87,5 %) und für Anti-ZnT8-Autoantikörper (72,7 % vs. 75,0 %). Mehr als die Hälfte der Patienten war negativ für mIAA (56,8 % vs. 65,6 %). Hinsichtlich der HLA-Risikoallele wies der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Studienarmen ausschließlich DR4-Allele auf (36,4 % vs. 43,8 %). DR3-Allele allein (22,7 % vs. 25,0 %) oder eine Kombination aus DR3 und DR4 (25,0 % vs. 21,9 %) waren jeweils bei einem Viertel der Patienten vertreten. Die mediane C-Peptid-AUC betrug 1,77 nmol/l im Teplizumab-Arm bzw. 1,73 nmol/l im Kontrollarm. Der Glukosewert aus einem OGTT⁵ zu *Baseline* lag im Median bei 164,6 mg/dl im Teplizumab-Arm bzw. bei 154,4 mg/dl im Kontrollarm. Der mediane HbA1c lag zu *Baseline* bei 5,2 % im Teplizumab-Arm bzw. bei 5,3 % im Kontrollarm.

Studiendauer

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes (30. November 2018) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für alle 76 Patienten, einschließlich jener, die die Studie aufgrund der Manifestation des T1D abgeschlossen hatten sowie der zensierten Patienten 745 Tage (ca. 24,5 Monate). Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 839 Tagen (ca. 27,5 Monate) im Teplizumab-Arm und 543 Tagen (ca. 17,8 Monate) im Kontrollarm.

Datenschnitte

Im Rahmen einer *Futility*-Analyse wurde eine Interimsanalyse durchgeführt, nachdem bei 18 Patienten eine klinisch manifeste T1D-Diagnose gestellt worden war. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten waren aus dieser Interimsanalyse keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Informationen zu erwarten; zudem lieferte dieser Datenschnitt keine Informationen, die nicht im finalen Datenschnitt vom 30. November 2018 enthalten sind. Daher wird auf die Darstellung der Interimsanalyse verzichtet und ausschließlich der finale Datenschnitt vom 30. November 2018 dargestellt. Dieser war ereignisgesteuert und erfolgte zu einem Zeitpunkt, an dem bei 40 Patienten eine klinisch manifeste T1D-Diagnose vorlag.

Behandlung

Teplizumab im Teplizumab-Arm oder Kochsalzlösung im Kontrollarm wurde als intravenöse Infusion über 14 Tage verabreicht. Die 14-tägige Behandlung musste innerhalb von 7 Wochen nach dem bestätigenden OGTT beginnen, konnte aber im Fall einer zwischenzeitlichen Erkrankung um bis zu 5 Tage verzögert werden.

Teplizumab-Arm

Teplizumab wurde intravenös in einer Dosis von 51 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ an Tag 0, in einer Dosis von 103 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ an Tag 1, in einer Dosis von 207 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ an Tag 2, in einer Dosis von 413 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ an Tag 3 und in einer Dosis von 826 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ an den Tagen 4 - 13 verabreicht. Die Gesamtdosis für die 14-tägige Behandlung betrug ca. 9.034 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Bei Patienten mit einem Gewicht von 70 kg und einer Körperoberfläche von 1,92 m^2 wurde mit diesem Dosierungsschema ca. 18 mg Teplizumab verabreicht.

Obwohl die Dosierung in der Studie TN-10 von der Fachinformation abweicht, wird die Studie TN-10 dennoch zur Bewertung des Zusatznutzens von Teplizumab herangezogen. Während der Entwicklung von Teplizumab kam es zu einem Wechsel des Herstellers des Produktes, wobei in der Studie TN-10 die ursprüngliche Variante von Teplizumab eingesetzt wurde. Basierend auf pharmakokinetischen Studien wurden Unterschiede in der Clearance festgestellt. Die Clearance des ursprünglichen Produktes ist geringer als die des endgültigen Marktproduktes. Im Rahmen einer pharmakokinetischen Modellierung wurde die Dosierung des mittlerweile zugelassenen und vermarkteten Produktes angepasst. Die Teplizumab-Exposition entspricht der Exposition in der Studie TN-10 unter Verwendung des ursprünglichen Produktes, so dass die fachinformationskonforme Dosierung als äquivalent zur Dosierung in der Studie TN-10 angesehen werden kann [14].

Kontrollarm

Die Patienten im Kontrollarm erhielten eine 14-tägige Behandlung mit ausschließlich intravenös verabreichtem Placebo (Kochsalzlösung) an den Tagen 0 – 13.

Vorbehandlung

Alle Patienten erhielten eine Vorbehandlung mit Ibuprofen und Antihistaminika für mindestens die ersten 5 Tage des Behandlungszyklus. Weitere Gabe von Ibuprofen, Antihistaminika und/oder Paracetamol konnte bei Bedarf zur Behandlung von Fieber, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen oder Hautausschlag erfolgen.

Hintergrundtherapie

Es wurde keine Hintergrundtherapie vorgesehen. Die Begleitmedikationen wurden im Laufe der Studie erfasst und dokumentiert.

Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation

Angaben zu Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation liegen für die Studie TN-10 nicht vor. Die Studienpopulation umfasste Patienten mit T1D im Stadium 2, die klinisch asymptomatisch waren und keine Therapie erhielten. Entsprechend erhielten die Patienten sowohl bei vorzeitigem Abbruch als auch nach regulärer Beendigung des 14-tägigen Behandlungszyklus keine weitere Behandlung. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass für Teplizumab keine alternative Therapie zur Verfügung steht, da es sich um einen *First-in-class*-Wirkstoff handelt. Mit Manifestation des Stadiums 3 des T1D wurde die Standardtherapie des T1D eingeleitet. Detaillierte Angaben zur weiteren Behandlung konnten jedoch nicht gemacht werden, da die Studienteilnahme zu diesem Zeitpunkt endete und nachfolgende Therapien nicht weiter erfasst wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie TN-10 wurde ausschließlich in den USA durchgeführt, einem westlichen Industrieland mit entsprechenden medizinischen Versorgungsstrukturen und ethnischen Zusammensetzungen. Die Mehrheit der Patienten war kaukasischer Abstammung (97,4 %) und nicht hispanischer oder lateinamerikanischer Ethnizität (94,7 %). Zudem waren 72,4 % der Patienten jünger als 18 Jahre, mit einem Medianalter von 14 Jahren. Das Geschlechterverhältnis war nahezu ausgeglichen (44,7 % weiblich vs. 55,3 % männlich). Diese Verteilung entspricht der im DPV-Register für Kinder und Jugendliche mit T1D in Deutschland, Österreich und der Schweiz beobachteten, wonach die Inzidenz von T1D bei Jungen im Jahr 2020 insgesamt etwas höher als bei Mädchen lag [5]. Die demografischen Faktoren Alter, Geschlecht und Abstammung wurden zudem in Subgruppenanalysen der Studie TN-10 untersucht, wobei keine relevanten Auswirkungen dieser potenziellen Effektmodifikatoren auf die Behandlungseffekte festgestellt wurden.

Ein zentrales Kriterium der Studie TN-10 war eine familiäre Vorbelastung für T1D, was potenzielle Einschränkungen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die allge-

meine deutsche Versorgungspopulation mit sich bringen könnte. Zur Prüfung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde die weltweit größte populationsbasierte Studie Fr1da zur Früherkennung von T1D bei Kindern und Jugendlichen herangezogen, die seit 2015 über 200.000 Patienten in Bayern unabhängig vom familiären Risiko gescreent hat. Die Vergleichsstudie für die Fr1da- und die TN-10-Placebo-Population zeigte, dass die Progression von T1D von Stadium 2 zu Stadium 3 bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Verwandte ersten Grades mit T1D in der Fr1da-Population vergleichbar verlief wie in der TN-10-Placebo-Population (überlappende 95 %-KI in Kaplan-Meier-Kurven). Die Vergleichsstudie zeigte zudem, dass die Progression bei Menschen mit und ohne Verwandten ersten Grades mit T1D vergleichbar verlief. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Ergebnisse der Studie TN-10 nicht nur auf Verwandte von T1D-Patienten, sondern auch auf die allgemeine Zielpopulation ohne familiäre Vorbelastung übertragbar sind [31]. Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation der Studie TN-10 den deutschen Versorgungskontext abbildet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TN-10	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie TN-10 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-II-Studie. Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten adäquat, verdeckt und zentral durch das *TrialNet Coordinating Center*. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung im gesamten Studienverlauf verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, da alle Analysen prospektiv im

statistischen Analyseplan der Studie TN-10 definiert waren, oder, wie bei den Endpunkten aus den Kategorien Sicherheit und Verträglichkeit sowie den Subgruppenanalysen, gemäß Verfo des G-BA [17] berichtet wurden. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie TN-10 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit UE
		Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D	C-Peptid		
TN-10	nein	ja	ja	nein	ja

T1D: Typ-1-Diabetes; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte

den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten

in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form

von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Morbidität: Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D

Studie	Operationalisierung
TN-10	<p>In der Studie TN-10 basierten die Kriterien für den Beginn des klinisch manifesten T1D auf Glukosetests oder dem Nachweis einer ausgeprägten Hyperglykämie mit akuter metabolischer Dekompensation (diabetische Ketoazidose). Im Falle der Glukosetests musste der T1D durch die Erfüllung eines der folgenden Kriterien an 2 Zeitpunkten, die möglichst nahe beieinander, jedoch mindestens einen Tag auseinanderlagen, bestätigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische T1D-Symptome (Polyurie, Polydipsie und unerklärlicher Gewichtsverlust) und zufällige (d. h. unabhängig von der Zeit seit der letzten Mahlzeit) Plasmaglukosekonzentration von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) • Nüchternplasmaglukose von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l); „nüchtern“ wurde als keine Kalorienzufuhr für mindestens 8 Stunden definiert • 2-Stunden-Plasmaglukose von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l); der Test sollte mit einer Glukosebelastung durchgeführt werden, die dem Äquivalent von 1,75 g/kg Körpergewicht entspricht, bis maximal 75 g in Wasser aufgelöster, wasserfreier Glukose <p>Nach Möglichkeit sollte mindestens einer der beiden Tests einen OGTT umfassen. Die Diagnose wurde als bestätigt angesehen, wenn die Glukosewerte im Rahmen eines OGTT in einem Labor von TrialNet, dem durchführenden Konsortium der Studie TN-10, bestimmt wurden. Patienten, bei denen T1D im Stadium 3 ausschließlich aufgrund von Symptomen mit einem zufälligen Glukosewert > 200 mg/dl oder anhand anderer als der oben genannten Kriterien diagnostiziert wurde, wurden durch das <i>TrialNet Diabetes Adjudication Committee</i> überprüft.</p> <p>Patienten, die vor dem Auftreten eines klinisch manifesten T1D aus der Nachbeobachtung ausgeschieden oder zum Zeitpunkt des Auftretens eines klinisch manifesten T1D weiterhin beobachtet wurden, wurden zum Zeitpunkt der letzten OGTT-Messung oder der letzten klinischen Untersuchung, je nachdem welches Ereignis später lag, zensiert.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zu einem klinisch manifesten T1D (Stadium 3) <p>Die Analyse basiert auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des HR mit dazugehörigem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Die Berechnung erfolgt anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodelles, in das die Behandlungsgruppe, das Alter und der Bestätigungsstatus des OGTT sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i>-Werte als Kovariaten eingehen. Zusätzlich wird die Signifikanz des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mit einem stratifizierten, zweiseitigen Log-Rank-Test geprüft. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird auf Basis der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Eine grafische Darstellung erfolgt über Kaplan-Meier-Kurven.</p>

Studie	Operationalisierung
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; T1D: Typ-1-Diabetes	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TN-10	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt „Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D“ wurde in der Studie TN-10 verblindet erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

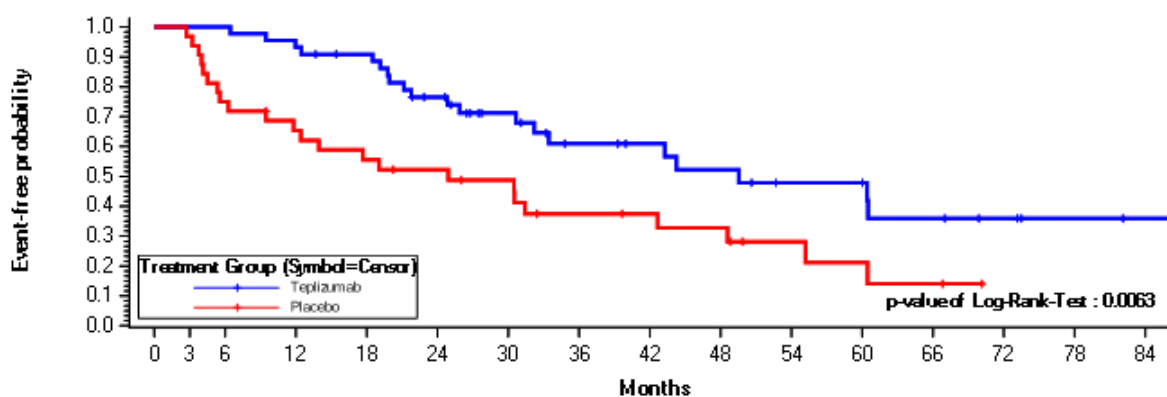
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Zeit bis zum klinisch manifesten T1D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Teplizumab			Placebo			Behandlungseffekt HR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a	
TN-10							
Zeit bis zum klinisch manifesten T1D							
Monat 84	44	20 (45,5)	49,5 [32,2; NE]	32	23 (71,9)	24,9 [9,5; 48,6]	0,41 [0,22; 0,78]; 0,0066
<p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer. b: Berechnet mittels Cox-Regression mit der Zeit bis zum ersten Ereignis als abhängige Variable und der Behandlungsgruppe, Alter und des Bestätigungsstatus des OGTT als Kovariaten. HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; OGTT: Orale Glukosetoleranztest; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); T1D: Typ-1-Diabetes</p>							

Die Auswertung für die Zeit bis zum klinisch manifesten T1D ergibt für die Studie TN-10 einen deutlichen Vorteil von Teplizumab gegenüber der Kontrolle. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Teplizumab (siehe Tabelle 4-18). In der Kontrollgruppe trat bei den Patienten im Median nach rund 25 Monaten ein klinisch manifester T1D auf, während die Patienten im Teplizumab-Arm im Median erst nach etwa 50 Monaten von einem klinisch manifesten T1D betroffen waren.

Im Kaplan-Meier-Plot ist die Wahrscheinlichkeit, frei von einem klinisch manifesten T1D zu bleiben, in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum dargestellt. Dabei bestätigt sich die statistisch signifikante Verzögerung der klinischen T1D-Manifestation durch eine Behandlung mit Teplizumab im Vergleich zum Kontrollarm (siehe Abbildung 4-2).

Tabelle 4-19 zeigt die Anzahl und den Anteil zensierter Patienten über die Zeit bezogen auf die ITT-Population für Teplizumab und Placebo. In beiden Behandlungsarmen nahm die Zahl zensierter Patienten im Verlauf der Beobachtungszeit kontinuierlich zu. Im Teplizumab-Arm traten bis Monat 12 keine Zensierungen auf. Ab Monat 18 erhöhte sich der kumulative Anteil schrittweise und erreichte bis Monat 84 insgesamt 52,3 % der ITT-Population. Im Placeboarm wurden erste Zensierungen ab Monat 12 beobachtet, mit einem kontinuierlichen Anstieg bis auf 28,1 % zum letzten Beobachtungszeitpunkt. Damit zeigt sich in beiden Armen eine zunehmende Zensierung im Zeitverlauf, insbesondere zu späteren Beobachtungszeitpunkten.



Number at Risk

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

Number of Censored

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

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum klinisch manifesten T1D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-19: Anzahl und Anteil zensierter Patienten über die Zeit für den Endpunkt Zeit bis zum klinisch manifesten T1D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Teplizumab		Placebo	
	N (ITT)	n zensiert, % bezogen auf ITT	N (ITT)	n zensiert, % bezogen auf ITT
Monat 0	44	0 (0,0)	32	0 (0,0)
Monat 3	44	0 (0,0)	32	0 (0,0)
Monat 6	44	0 (0,0)	32	0 (0,0)
Monat 12	44	0 (0,0)	32	1 (3,1)
Monat 18	44	2 (4,5)	32	1 (3,1)
Monat 24	44	4 (9,1)	32	2 (6,3)
Monat 30	44	10 (22,7)	32	3 (9,4)
Monat 36	44	13 (29,5)	32	4 (12,5)
Monat 42	44	15 (34,1)	32	5 (15,6)
Monat 48	44	15 (34,1)	32	5 (15,6)
Monat 54	44	17 (38,6)	32	7 (21,9)
Monat 60	44	17 (38,6)	32	7 (21,9)
Monat 66	44	18 (40,9)	32	7 (21,9)
Monat 72	44	20 (45,5)	32	9 (28,1)
Monat 78	44	22 (50,0)	32	9 (28,1)
Monat 84	44	23 (52,3)	32	9 (28,1)

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teplizumab herangezogen werden konnte, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: C-Peptid – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von C-Peptid

Studie	Operationalisierung
TN-10	<p>In der Studie TN-10 wurde das C-Peptid im Rahmen eines OGTT gemessen. Nach der Diagnose eines klinisch manifesten T1D bei einem Patienten wurden in der Studie keine weiteren OGTT durchgeführt.</p> <p>Der OGTT ist ein diagnostisches Standardverfahren zur Erkennung von Störungen im Glukosestoffwechsel, insbesondere zur Diagnose von Diabetes mellitus [3, 11, 20]. Die Beurteilung, ob eine normale Glukosetoleranz, eine gestörte Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus vorliegt, erfolgte anhand der Blutzuckerwerte, die vor und 2 Stunden nach der Einnahme einer Glukoselösung gemessen wurden. Diese enthielt 1,75 g Glukose pro kg Körpergewicht, maximal jedoch 75 g wasserfreie Glukose in Wasser gelöst.</p> <p>In der Studie wurden neben den Blutzuckerwerten sowohl die nach einem 2-stündigen OGTT gemessenen C-Peptid-Konzentrationen als auch die 2-Stunden-C-Peptid-AUC-Werte erfasst und analysiert. Die individuellen C-Peptid-Konzentrationen wurden nach Zeitpunkten aufgelistet. Die 2-Stunden-C-Peptid-AUC wurde mit der Trapezregel anhand der Zeitpunkte 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten des OGTT berechnet. Die Ergebnisse wurden in ng/ml gemessen und durch Multiplikation mit 0,331 in nmol/l umgerechnet. Werte unterhalb der Nachweisgrenze wurden für diese Zeitpunkte mit einem Wert von 0 angesetzt.</p> <p>Für die Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Verteilungseigenschaften der C-Peptid-AUC-Daten durchgeführt. Aufgrund der rechtsschiefen Verteilung der C-Peptid-AUC-Werte erfolgte die Sensitivitätsanalyse unter Heranziehung von logarithmierten</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Werten und Anwendung der Transformation ln (AUC + 1). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse wurden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert • Sensitivitätsanalyse: Veränderung der C-Peptid-ln (AUC + 1) nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert <p>Die Analysen basieren auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste.</p> <p>Für jeden Analysezeitpunkt wird zusätzlich zu der Veränderung zu <i>Baseline</i> der adjustierte LS <i>Mean</i> inklusive SE dargestellt. Als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Teplizumab gegenüber der Kontrolle wird die adjustierte LS <i>Mean Difference</i> inklusive 95 %-KI und p-Wert sowie die standardisierte MWD Hedges' g, ebenfalls inklusive 95 %-KI, angegeben. Die Berechnung basiert auf einem MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und Behandlungsgruppe, Alter und dem Bestätigungsstatus des OGTT, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierendem <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als feste Effekte.</p>
<p>AUC: Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>); KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MWD: Mittelwertdifferenz; OGTT: Orale Glukosetoleranztest; SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); T1D: Typ-1-Diabetes</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-Peptid in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TN-10	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Endpunkt „C-Peptid“ wurde in der Studie TN-10 verblindet erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „C-Peptid“ als niedrig eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Teplizumab					Placebo					Behandlungseffekt	
	Baseline		Beobachtungszeitpunkt		LS Mean ^a (SE)	Baseline		Beobachtungszeitpunkt		LS Mean ^a (SE)	LS Mean Difference ^a [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
TN-10												
Veränderung der C-Peptid-AUC zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert												
Monat 3	44	1,98 (0,85)	42	0,10 (0,47)	0,11 (0,06)	32	1,89 (0,72)	30	-0,11 (0,37)	-0,11 (0,08)	-0,21 [-0,42; -0,01] 0,0418	-0,50 [-0,98; -0,02]
Monat 6	44	1,98 (0,85)	44	0,16 (0,55)	0,16 (0,08)	32	1,89 (0,72)	25	-0,12 (0,43)	-0,13 (0,10)	-0,30 [-0,55; -0,04] 0,0247	-0,57 [-1,07; -0,08]
Monat 12	44	1,98 (0,85)	42	0,14 (0,57)	0,12 (0,07)	32	1,89 (0,72)	21	-0,05 (0,44)	-0,05 (0,10)	-0,18 [-0,43; 0,07] 0,1619	-0,38 [-0,91; 0,15]
Monat 18	44	1,98 (0,85)	37	0,30 (0,67)	0,24 (0,09)	32	1,89 (0,72)	18	-0,03 (0,45)	-0,02 (0,13)	-0,26 [-0,59; 0,06] 0,1133	-0,46 [-1,02; 0,11]
Monat 24	44	1,98 (0,85)	30	0,22 (0,69)	0,06 (0,09)	32	1,89 (0,72)	15	-0,14 (0,56)	-0,14 (0,13)	-0,21 [-0,53; 0,12] 0,2107	-0,40 [-1,02; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt	Teplizumab					Placebo					Behandlungseffekt	
	Baseline		Beobachtungszeitpunkt		LS Mean ^a (SE)	Baseline		Beobachtungszeitpunkt		LS Mean ^a (SE)	LS Mean Difference ^a [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
Monat 30	44	1,98 (0,85)	22	0,37 (0,46)	0,18 (0,09)	32	1,89 (0,72)	13	-0,35 (0,58)	-0,38 (0,12)	-0,56 [-0,86; -0,27] 0,0003	-1,33 [-2,03; -0,63]
Monat 36	44	1,98 (0,85)	17	0,25 (0,72)	-0,15 (0,13)	32	1,89 (0,72)	9	-0,46 (0,75)	-0,44 (0,20)	-0,29 [-0,76; 0,18] 0,2273	-0,52 [-1,36; 0,33]

Die Analysen beruhen auf der ITT-Population.

a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Alter und dem Bestätigungsstatus des OGTT, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierendem *Baseline*-Wert und Interaktion zwischen *Baseline*-Wert und Visite als feste Effekte.

AUC: Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve*); ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures*; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; RCT : Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*) ; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*)

Die Auswertung für die Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT gegenüber dem *Baseline*-Wert zeigt über alle Erhebungszeitpunkte hinweg konsistente Unterschiede zugunsten von Teplizumab. Zu den Zeitpunkten Monat 3, 6 und insbesondere zu Monat 30 erreicht der Unterschied statistische Signifikanz, während zu den anderen Zeitpunkten numerische Vorteile vorliegen. Monat 24 stellt dabei den primären Analysezeitpunkt dar; zu diesem Zeitpunkt wurde ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von Teplizumab beobachtet. Die nachfolgenden Zeitpunkte Monat 30 und 36 werden ergänzend berichtet, wobei der signifikante und klinisch relevante Vorteil zu Monat 30 die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts unterstreicht.

Wie in Abbildung 4-3 zu sehen, zeigt sich im Teplizumab-Arm der Studie TN-10 über den Beobachtungszeitraum eine weitgehend stabile bzw. länger anhaltende Erhöhung der mittleren C-Peptid-Werte, während im Kontrollarm ein kontinuierlicher Rückgang zu beobachten ist. Die zunehmenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im Zeitverlauf deuten auf einen Erhalt der endogenen Insulinsekretion unter Teplizumab hin. Die Stabilität der Werte unter Teplizumab steht dabei im deutlichen Gegensatz zu dem fortschreitenden Verlust der C-Peptid-Sekretion im Kontrollarm.

Der Nachweis eines statistisch signifikanten Effektes ist dabei durch die Methodik der Studie erschwert. In der Studie TN-10 endete die Studienteilnahme mit dem Auftreten eines klinisch manifesten T1D, sodass keine weitere Erfassung des C-Peptid-Verlaufs erfolgte. Der beobachtete fehlende Signifikanznachweis ist somit primär auf das Studiendesign zurückzuführen und reflektiert nicht zwangsläufig eine fehlende Wirksamkeit von Teplizumab. Vor diesem Hintergrund ist der im Endpunkt C-Peptid beobachtete Vorteil als patientenrelevant und klinisch relevant zu bewerten, auch wenn in dieser Studie nicht zu allen Zeitpunkten statistische Signifikanz erreicht wurde.

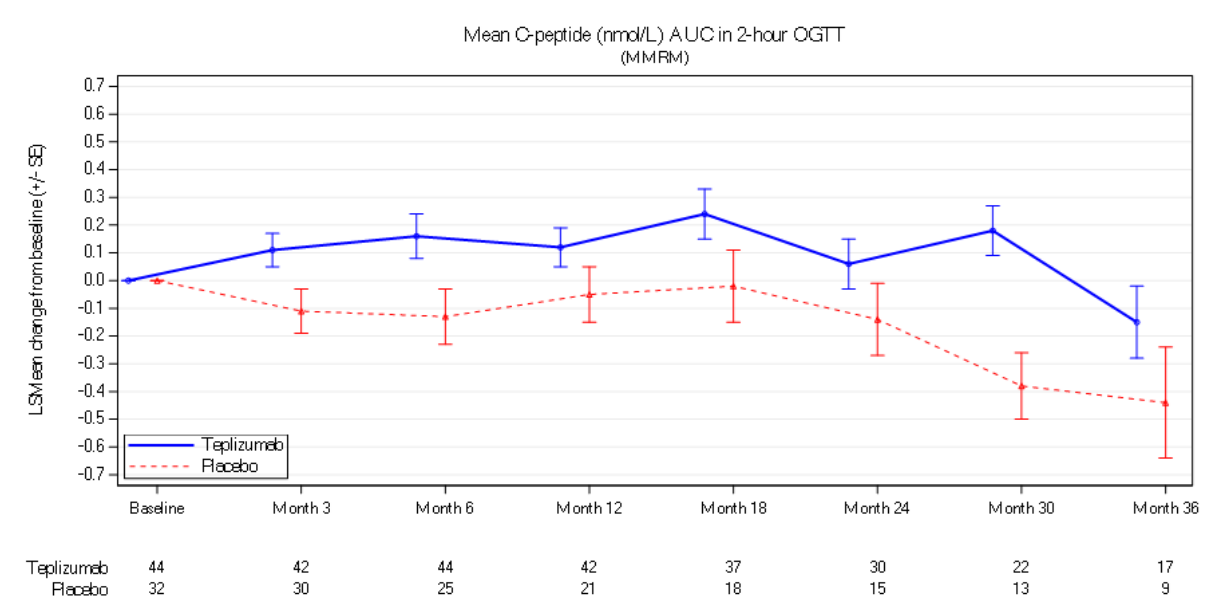


Abbildung 4-3: Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sensitivitätsanalysen

Für die Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem *Baseline*-Wert wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Verteilungscharakteristika der C-Peptid-AUC-Daten bzw. auf logarithmierten Werten unter Anwendung der Transformation $\ln(AUC + 1)$ durchgeführt. Da die Hauptanalyse zu Woche 24 erfolgte, wird auch die Sensitivitätsanalyse für diesen Zeitpunkt durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse ist konsistent mit der Hauptanalyse. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-23 sowie in der zugehörigen Abbildung 4-4 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse der Veränderung der C-Peptid-ln (AUC + 1) nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Teplizumab					Placebo					Behandlungseffekt	
	Baseline		Beobachtungszeitpunkt		LS Mean ^a (SE)	Baseline		Beobachtungszeitpunkt		LS Mean ^a (SE)	LS Mean Difference ^a [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
TN-10												
Veränderung der C-Peptid-ln (AUC + 1) zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert												
Monat 3	44	1,06 (0,26)	42	1,09 (0,24)	1,10 (0,02)	32	1,03 (0,25)	30	0,98 (0,25)	1,02 (0,03)	-0,07 [-0,14; -0,01] 0,0290	-0,54 [-1,02; -0,06]
Monat 6	44	1,06 (0,26)	44	1,12 (0,24)	1,11 (0,02)	32	1,03 (0,25)	25	1,01 (0,29)	1,01 (0,03)	-0,11 [-0,19; -0,03] 0,0106	-0,66 [-1,15; -0,16]
Monat 12	44	1,06 (0,26)	42	1,11 (0,25)	1,10 (0,02)	32	1,03 (0,25)	21	1,06 (0,26)	1,04 (0,03)	-0,06 [-0,14; 0,02] 0,1459	-0,39 [-0,92; 0,14]
Monat 18	44	1,06 (0,26)	37	1,14 (0,30)	1,12 (0,03)	32	1,03 (0,25)	18	1,08 (0,24)	1,05 (0,04)	-0,07 [-0,17; 0,03] 0,1675	-0,40 [-0,96; 0,17]
Monat 24	44	1,06 (0,26)	30	1,11 (0,26)	1,08 (0,03)	32	1,03 (0,25)	15	1,04 (0,26)	1,01 (0,04)	-0,07 [-0,18; 0,03] 0,1762	-0,43 [-1,05; 0,20]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt	Teplizumab					Placebo					Behandlungseffekt	
	Baseline		Beobachtungszeitpunkt		LS Mean ^a (SE)	Baseline		Beobachtungszeitpunkt		LS Mean ^a (SE)	LS Mean Difference ^a [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der ITT-Population.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Alter und dem Bestätigungsstatus des OGTT, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierendem <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als feste Effekte.</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>); ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; RCT : Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p>												

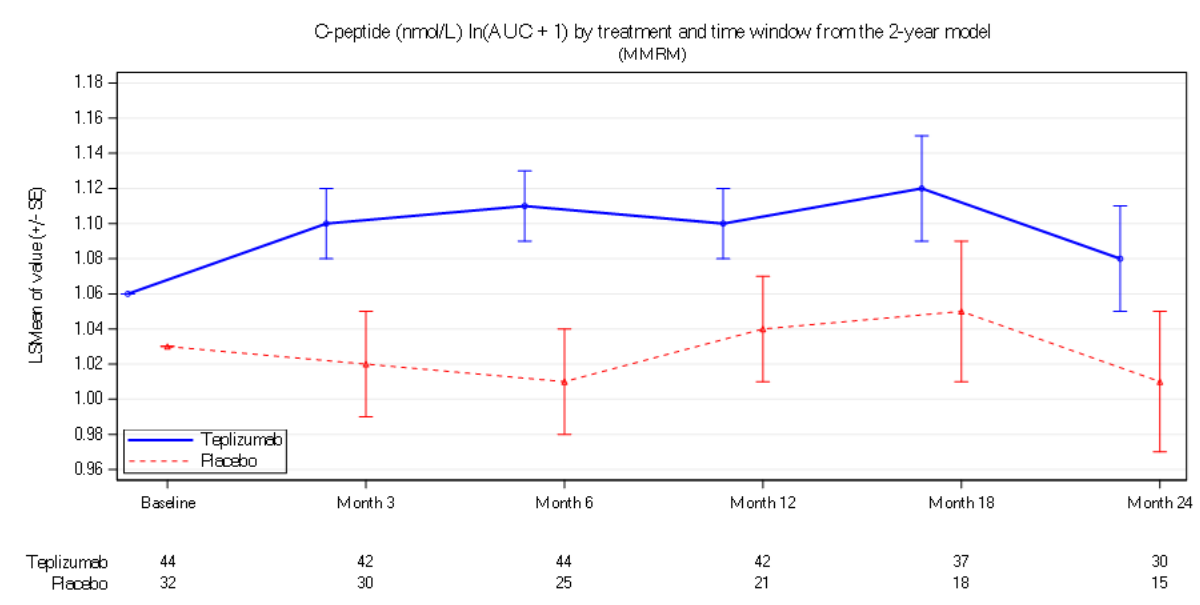


Abbildung 4-4: Veränderung der C-Peptid-ln (AUC + 1) nach einem 2-stündigen OGTT gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Monat 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teplizumab herangezogen werden konnte, konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
TN-10	<p>Der Endpunkt UE umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. Diese müssen nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen und schließen auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunkts dient der Erfassung des gesamten Sicherheitsprofils.</p> <p>In der Studie TN-10 wurden alle UE vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Studienende erhoben. Ein UE wurde definiert als jegliches Auftreten oder jegliche Verschlechterung eines unerwünschten oder unbeabsichtigten Zeichens, Symptoms oder einer Erkrankung – unabhängig davon, ob es mit der Behandlung oder den Studienverfahren in Zusammenhang stand. Zur Klassifikation von UE wurde das MedDRA in der Version 23.0 herangezogen. Die Schweregrade der UE wurden gemäß CTCAE-Version 3.0 eingestuft.</p> <p>Während der gesamten Studie war der Prüfarzt verpflichtet, alle UE in den Quelldokumenten zu dokumentieren. Ereignisse, die nicht mit dem Auftreten von T1D, Hypoglykämie oder Hyperglykämie zusammenhängen und gemäß CTCAE (Version 3.0) Grad 2 oder höher einnahmen, mussten an das <i>TrialNet Coordinating Center</i> gemeldet werden. Der Prüfarzt hatte die Patienten mit UE angemessen zu behandeln und sie in geeigneten Abständen zu beobachten, bis sich die UE zurückgebildet hatten oder stabil waren.</p> <p>Ein SUE wurde definiert als ein UE, das bei jeglicher Dosis auftrat und auf ein erhebliches Risiko, eine Kontraindikation, Nebenwirkung oder Vorsichtsmaßnahme hinwies. Dies umfasste unter anderem folgende Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod: Jeder Todesfall, der während der Studie oder im Rahmen der protokollgemäßen Nachbeobachtung nach Studienbehandlung auftrat, musste gemeldet werden – unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Behandlung bestand. • Lebensbedrohliches Ereignis: Ein Ereignis, das nach Einschätzung des Prüfarztes eine unmittelbare Lebensgefahr für den betroffenen Patienten darstellte. • Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts. • Anhaltende oder erhebliche Behinderung oder Beeinträchtigung. • Ein Ereignis, das eine medizinische Intervention erforderte, um eine dauerhafte Schädigung oder Beeinträchtigung zu verhindern. Ein medizinisch bedeutsames Ereignis, das nicht zum Tod führte, nicht lebensbedrohlich war oder keinen Krankenhausaufenthalt erforderte, konnte dennoch als SUE gelten, wenn es nach ärztlichem Ermessen das Risiko für den betroffenen Patienten erheblich erhöhte und eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig war, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern. • Angeborene Fehlbildung oder Geburtsfehler. • Lymphopenie CTCAE-Grad 4 oder höher, die für 7 oder mehr Tage innerhalb der ersten 30 Tage nach Beginn der Teplizumab- bzw. Placebo-Infusion anhielt. • Lymphopenie CTCAE-Grad 3 oder höher zu einem beliebigen Zeitpunkt nach den ersten 30 Tagen nach Beginn der Teplizumab- bzw. Placebo-Infusion. <p>Unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienbehandlung musste jedes Ereignis, das eines der oben genannten Kriterien erfüllte, als SUE gemeldet werden.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Folgende Gruppierungen von Ereignissen bzw. Ereignisse werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten der UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate der jeglichen UE

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ Gesamtrate der SUE ○ Gesamtrate der UE, die zum Behandlungsabbruch führten ● UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE, die bei $\geq 10\%$ Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind ○ SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind ○ UE, die zum Behandlungsabbruch führen (deskriptiv) <p>Die Analyse basiert auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird anhand des RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Die Berechnung erfolgt mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate eingeht.</p> <p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TN-10	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

UE wurden in der Studie TN-10 verblindet erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UE“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

4.3.1.3.1.3.1 Gesamtraten der UE

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Teplizumab		Placebo		Behandlungseffekt ^a OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
TN-10					
Gesamtrate jegliche UE					
EOS	44	43 (97,7)	32	22 (68,8)	19,55 [2,27; 168,48]; 0,0075 1,42 [1,12; 1,81]; 0,0044 28,98 [12,05; 45,91]; 0,0011
Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
EOS	44	26 (59,1)	32	3 (9,4)	13,96 [3,60; 54,08]; 0,0002 6,30 [2,05; 19,38]; 0,0013 49,72 [31,73; 67,70]; <0,0001
Gesamtrate der SUE					
EOS	44	7 (15,9)	32	1 (3,1)	5,86 [0,66; 52,12]; 0,1109 5,09 [0,64; 40,72]; 0,1250 12,78 [0,20; 25,36]; 0,0465
Gesamtrate der UE, die zum Behandlungsabbruch führen					

Studie Endpunkt	Teplizumab		Placebo		Behandlungseffekt ^a OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
EOS	44	1 (2,3)	32	2 (6,3)	0,35 [0,03; 4,19]; 0,4013 0,36 [0,03; 3,99]; 0,4080 -3,98 [-13,61; 5,65]; 0,4132

Die Analysen beruhen auf der Sicherheitspopulation.

a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, das Alter und der Bestätigungsstatus des OGTT sowie die korrespondierenden *Baseline*-Werte als Kovariaten eingingen.

ITT: *Intention-to-Treat*; EOS: *End of Study*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: Nicht berechnet; NE: Nicht evaluierbar; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

In Bezug auf die Gesamtraten der jeglichen UE und schweren UE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab. Für die Gesamtrate der SUE ergibt sich für die RD ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Teplizumab. Hinsichtlich der Gesamtraten der UE, die zum Behandlungsabbruch führen zeigen sich in der Studie TN-10 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-26).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teplizumab herangezogen werden konnte, konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3.2 UE nach SOC und PT

Tabelle 4-27: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Teplizumab		Placebo		Behandlungseffekt ^a OR ^b [95 %-KI]; p-Wert RR ^c [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
TN-10					
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	44	33 (75,0)	32	4 (12,5)	21,00 [5,89; 74,86]; <0,0001 6,00 [2,33; 15,48]; 0,0003 62,50 [45,04; 79,96]; <0,0001
PT Leukopenie	44	9 (20,5)	32	0 (0,0)	6,91 [1,70; 28,04]; 0,0068 ^b 13,93 [NE; NE]; 0,0660 ^c 20,45 [NE; NE]; <0,0001
PT Lymphopenie	44	32 (72,7)	32	2 (6,3)	40,00 [8,05; 198,89]; <0,0001 11,64 [2,94; 46,09]; 0,0007 66,48 [50,61; 82,34]; <0,0001
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	44	7 (15,9)	32	3 (9,4)	1,83 [0,42; 7,88]; 0,4130 1,70 [0,47; 6,19]; 0,4183 6,53 [-8,50; 21,57]; 0,3894
SOC: Erkrankungen des Immunsystems					
Gesamte SOC	44	5 (11,4)	32	0 (0,0)	6,20 [1,00; 38,44]; 0,0500 ^b 0,89 [NE; NE]; 0,0537 ^c 11,36 [NE; NE]; <0,0001
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	44	23 (52,3)	32	8 (25,0)	3,29 [1,20; 9,04]; 0,0218 2,09 [1,07; 4,10]; 0,0325 27,27 [5,88; 48,67]; 0,0132
PT Nasopharyngitis	44	7 (15,9)	32	2 (6,3)	2,84 [0,53; 15,09]; 0,2175 2,55 [0,55; 11,74]; 0,2273 9,66 [-4,25; 23,57]; 0,1706
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	44	7 (15,9)	32	1 (3,1)	5,86 [0,66; 52,13]; 0,1109 5,09 [0,64; 40,72]; 0,1231 12,78 [0,20; 25,37]; 0,0465
SOC: Untersuchungen					

Studie Endpunkt	Teplizumab		Placebo		Behandlungseffekt ^a OR ^b [95 %-KI]; p-Wert RR ^c [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamte SOC	44	5 (11,4)	32	2 (6,3)	1,92 [0,34; 10,91]; 0,4553 1,82 [0,37; 9,02]; 0,4593 5,11 [-7,68; 17,90]; 0,4282
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	44	5 (11,4)	32	1 (3,1)	3,97 [0,43; 37,14]; 0,2225 3,64 [0,43; 30,69]; 0,2317 8,24 [-3,10; 19,57]; 0,1517
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	44	9 (20,5)	32	5 (15,6)	1,39 [0,41; 4,72]; 0,5944 1,31 [0,48; 3,60]; 0,5969 4,83 [-12,79; 22,45]; 0,5866
PT Kopfschmerzen	44	5 (11,4)	32	3 (9,4)	1,24 [0,27; 5,75]; 0,7814 1,21 [0,31; 4,82]; 0,7819 1,99 [-12,02; 16,00]; 0,7781
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	44	7 (15,9)	32	1 (3,1)	5,86 [0,66; 52,13]; 0,1109 5,09 [0,64; 40,72]; 0,1231 12,78 [0,20; 25,37]; 0,0465
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	44	20 (45,5)	32	3 (9,4)	8,06 [2,09; 31,09]; 0,0029 4,85 [1,55; 15,21]; 0,0075 36,08 [17,94; 54,22]; 0,0002
PT Ausschlag	44	6 (13,6)	32	0 (0,0)	6,36 [1,19; 34,06]; 0,0306 ^b 9,53 [NE; NE]; 0,1198 ^c 13,64 [NE; NE]; <0,0001
PT Ausschlag mit Juckreiz	44	7 (15,9)	32	0 (0,0)	6,54 [1,37; 31,24]; 0,0187 ^b 11,00 [NE; NE]; 0,0964 ^c 15,91 [NE; NE]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der Sicherheitspopulation.					
a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, das Alter und der Bestätigungsstatus des OGTT sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i> -Werte als Kovariaten eingingen.					
b: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei das zugehörige 95 %-KI und p-Wert mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.					
c: Bei 0 Ereignissen wurde bei der Berechnung des RR und des p-Werts eine Nullzellenkorrektur angewendet. Für die Berechnung des 95 %-KI erfolgte keine Nullzellenkorrektur.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA					

Für die in Tabelle 4-27 dargestellten jeglichen UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie für den PT Lymphopenie. Für die PT Leukopenie, PT Ausschlag und PT Ausschlag mit Juckreiz zeigen sich für das Peto-OR und die RD statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab. Für die SOC Erkrankungen des Immunsystems, SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigen sich nur für die RD statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab. Hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, SOC Untersuchungen, SOC Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, SOC Erkrankungen des Nervensystems sowie hinsichtlich des PT Nasopharyngitis und PT Kopfschmerzen zeigen sich in der Studie TN-10 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Teplizumab		Placebo		Behandlungseffekt ^a OR ^b [95 %-KI]; p-Wert RR ^c [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
TN-10					
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	44	21 (47,7)	32	0 (0,0)	10,54 [3,83; 28,99]; < 0,0001 ^b 0,53 [NE; NE]; < 0,0001 ^c 47,73 [NE; NE]; < 0,0001
PT Lymphopenie	44	21 (47,7)	32	0 (0,0)	10,54 [3,83; 28,99]; < 0,0001 ^b 31,53 [NE; NE]; 0,0145 ^c 47,73 [NE; NE]; < 0,0001
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	44	4 (9,1)	32	0 (0,0)	6,05 [0,80; 45,83]; 0,0817 ^b 0,91 [NE; NE]; 0,0963 ^c 9,09 [NE; NE]; < 0,0001
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	44	3 (6,8)	32	0 (0,0)	5,90 [0,58; 60,20]; 0,1343 ^b 0,94 [NE; NE]; 0,1744 ^c 6,82 [NE; NE]; < 0,0001
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					

Studie Endpunkt	Teplizumab		Placebo		Behandlungseffekt ^a OR ^b [95 %-KI]; p-Wert RR ^c [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamte SOC	44	0 (0,0)	32	2 (6,3)	0,09 [0,01; 1,52]; 0,0950 ^b 1,07 [NE; NE]; 0,1960 ^c -6,25 [NE; NE]; < 0,0001

Die Analysen beruhen auf der Sicherheitspopulation.

a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, das Alter und der Bestätigungsstatus des OGTT sowie die korrespondierenden *Baseline*-Werte als Kovariaten eingingen.

b: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei das zugehörige 95 %-KI und p-Wert mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.

c: Bei 0 Ereignissen wurde bei der Berechnung des RR und des p-Werts eine Nullzellenkorrektur angewendet. Für die Berechnung des 95 %-KI erfolgte keine Nullzellenkorrektur.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term* nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class* nach MedDRA;

Für die in Tabelle 4-28 dargestellten schweren UE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und für den PT Lymphopenie. Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zeigen sich für die RD statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab. Für die SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich für die RD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Teplizumab.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Teplizumab		Placebo		Behandlungseffekt ^a OR ^b [95 %-KI]; p-Wert RR ^c [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
TN-10					
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	44	4 (9,1)	32	0 (0,0)	6,05 [0,80; 45,83]; 0,0817 ^b 0,91 [NE; NE]; 0,0963 ^c 9,09 [NE; NE]; < 0,0001

Studie Endpunkt	Teplizumab		Placebo		Behandlungseffekt ^a OR ^b [95 %-KI]; p-Wert RR ^c [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Die Analysen beruhen auf der Sicherheitspopulation.					
a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, das Alter und der Bestätigungsstatus des OGTT sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i> -Werte als Kovariaten eingingen.					
b: Waren die Ereignisraten $\leq 1\%$, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei das zugehörige 95 %-KI und p-Wert mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.					
c: Bei 0 Ereignissen wurde bei der Berechnung des RR und des p-Werts eine Nullzellenkorrektur angewendet. Für die Berechnung des 95 %-KI erfolgte keine Nullzellenkorrektur.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA;					

Für die in Tabelle 4-29 dargestellten SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, zeigt sich für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der RD zuungunsten von Teplizumab.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für UE, die zum Behandlungsabbruch führen, nach SOC und PT (deskriptiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbruchgründe nach SOC und PT	Teplizumab N = 44	Placebo N = 32
	n (%)	n (%)
Studie TN-10		
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	0 (0,0)	2 (6,3)
PT Hyperbilirubinämie	0 (0,0)	2 (6,3)
SOC: Untersuchungen		
Gesamte SOC	1 (2,3)	0 (0,0)
PT Alaninaminotransferase erhöht	1 (2,3)	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	1 (2,3)	0 (0,0)
PT Ausschlag mit Juckreiz	1 (2,3)	0 (0,0)
Die Analysen beruhen auf der Sicherheitspopulation.		
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA		

Im Teplizumab-Arm wurden als Gründe für den Behandlungsabbruch jeweils bei einem Patienten der PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus der SOC Untersuchungen sowie der PT Ausschlag mit Juckreiz aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes angegeben. Im Kontrollarm kam es bei 2 Patienten aufgrund des PT Hyperbilirubinämie aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen zum Behandlungsabbruch. Die Übersicht der UE, die zum Behandlungsabbruch führen, ist in Tabelle 4-30 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teplizumab herangezogen werden konnte, konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²²

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE,

¹⁶ unbesetzt

schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 0 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-31: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie Endpunkt	Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	C-Peptid-Spiegel zu <i>Baseline</i> ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)
TN-10			
Morbidität			
Zeit bis zum klinisch manifesten T1D	●	●	●
Veränderung der C-Peptid-AUC zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	●
Veränderung der C-Peptid-ln (AUC + 1) zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit			
Gesamtrate der jeglichen UE	○	○	○
Gesamtrate der schweren UE	○	○	○
Gesamtrate der SUE	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtrate der UE, die zum Behandlungsabbruch führen	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	○	○	○
Jegliche UE nach SOC und PT – PT Lymphopenie	○	○	○
Jegliche UE nach SOC und PT – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	○	○	○
Jegliche UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	○	○	○
Schwere UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	○	○	○
Schwere UE nach SOC und PT – PT Lymphopenie	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt	Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	C-Peptid-Spiegel zu Baseline (< Median vs. ≥ Median)
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>); PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T1D: Typ-1-Diabetes; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-32 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1 Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen

In der folgenden Tabelle 4-32 werden die Ergebnisse der Interaktionstests aller untersuchten Subgruppenanalysen für die Studie TN-10 dargestellt. Die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen mit einem statistisch signifikanten Interaktionstest ($p < 0,05$) werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 tabellarisch dargestellt und diskutiert. Alle Subgruppenanalysen mit einem p-Wert des Interaktionstests von $\geq 0,05$ werden in Anhang 4-G dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-32: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie TN-10

Studie Endpunkt	Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	C-Peptid-Spiegel zu <i>Baseline</i> ($< \text{Median}$ vs. $\geq \text{Median}$)
TN-10			
Morbidität			
Zeit bis zum klinisch manifesten T1D	0,7988	0,2144	0,0789
Veränderung der C-Peptid-AUC zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9572	0,1692	0,8899
Veränderung der C-Peptid-ln (AUC + 1) zu Monat 24 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,8301	0,1744	0,7061
Sicherheit und Verträglichkeit			
Gesamtrate der jeglichen UE	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Gesamtrate der schweren UE	0,9773	0,9782	0,5864
Gesamtrate der SUE	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtrate der UE, die zum Behandlungsabbruch führen	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,9776	0,9724	0,3287
Jegliche UE nach SOC und PT – PT Lymphopenie	0,9788	0,9861	0,9702
Jegliche UE nach SOC und PT – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,7805	0,8679	0,3339
Jegliche UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,9812	0,7214	0,7067
Nicht-schwere UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,9812	0,7976	0,5638
Nicht-schwere UE nach SOC und PT – PT Lymphopenie	0,9831	0,8982	0,9697

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt	Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	C-Peptid-Spiegel zu Baseline ($<$ Median vs. \geq Median)
Nicht-schwere UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,9812	0,7214	0,7067
Schwere UE nach SOC und PT – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,9993	0,9998	0,9999
Schwere UE nach SOC und PT – PT Lymphopenie	0,9993	0,9998	0,9999
n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind. AUC: Fläche unter der Kurve (<i>Area Under the Curve</i>); PT: <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T1D: Typ-1-Diabetes; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Für folgende Subgruppenmerkmale und Endpunkte zeigt sich ein p-Wert des Interaktionstests von $p < 0,05$:

Alter

- Gesamtrate der jeglichen UE

Geschlecht

- Gesamtrate der jeglichen UE

C-Peptid-Spiegel zu *Baseline*

- Gesamtrate der jeglichen UE

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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.

4.3.1.3.2.2 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem p-Wert des Interaktionstests

In der Gesamtschau aller untersuchten Subgruppen konnte über die Endpunkte hinweg kein Hinweis auf systematische oder relevante Unterschiede im Behandlungseffekt für bestimmte Subgruppenmerkmale identifiziert werden (siehe Tabelle 4-32). Es lässt sich kein systematisches Muster erkennen und somit kein Rückschluss auf relevante Effektmodifikatoren ziehen. Daher wird davon ausgegangen, dass kein Einfluss der untersuchten Subgruppen auf den Behandlungseffekt vorliegt.

Gesamtrate der jeglichen UE

Für den Endpunkt „Gesamtrate der jeglichen UE“ zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich des Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und C-Peptid-Spiegel zu *Baseline*. Im Detail zeigen sich für die Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht in den jeweiligen Subgruppenkategorien gleichgerichtete Effekte, aus denen für die RD statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab resultieren. Bei Patienten mit einem C-Peptid-Spiegel unterhalb des Medians zu *Baseline* besteht bezüglich der RD ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Teplizumab, während bei Patienten mit einem C-Peptid-Spiegel \geq Median zu *Baseline* ein numerischer Nachteil vorliegt (siehe Tabelle 4-33).

Tabelle 4-33: Subgruppenergebnisse für Gesamtrate der jeglichen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe Studie	Teplizumab		Placebo		Behandlungseffekt ^a OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtrate der jeglichen UE					
Subgruppe: Alter: < 18 Jahre					
TN-10 (p-Wert des Interaktionstests^b: < 0,0001)					
EOS	29	28 (96,6)	26	17 (65,4)	4,55 [0,99; 21,00]; 0,0519 1,13 [NE; NE]; NE 31,17 [11,26; 51,08]; 0,0028
Subgruppe: Alter: \geq 18 Jahre					
TN-10 (p-Wert des Interaktionstests^b: < 0,0001)					
EOS	15	15 (100,0)	6	5 (83,3)	2,25 [0,11; 46,95]; 0,5831 1,05 [NE; NE]; NE 16,67 [NE; NE]; <0,0001
Subgruppe: Geschlecht: Männlich					
TN-10 (p-Wert des Interaktionstests^b: < 0,0001)					

Endpunkt Subgruppe Studie	Teplizumab		Placebo		Behandlungseffekt ^a OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
EOS	25	25 (100,0)	17	12 (70,6)	4,18 [0,66; 26,60]; 0,1260 1,11 [NE; NE]; NE 29,41 [NE; NE]; <0,0001
Subgruppe: Geschlecht: Weiblich					
TN-10 (p-Wert des Interaktionstests^b: < 0,0001)					
EOS	19	18 (94,7)	15	10 (66,7)	3,92 [0,57; 26,70]; 0,1571 1,12 [NE; NE]; NE 28,07 [1,17; 54,97]; 0,0413
Subgruppe: C-Peptid-Spiegel zu Baseline: < Median					
TN-10 (p-Wert des Interaktionstests^b: < 0,0001)					
EOS	20	20 (100,0)	18	11 (61,1)	6,63 [0,96; 46,00]; 0,0553 1,17 [NE; NE]; NE 38,89 [NE; NE]; <0,0001
Subgruppe: C-Peptid-Spiegel zu Baseline: ≥ Median					
TN-10 (p-Wert des Interaktionstests^b: < 0,0001)					
EOS	24	23 (95,8)	14	11 (78,6)	2,32 [0,33; 16,24]; 0,3878 1,06 [NE; NE]; NE 17,26 [-6,47; 40,99]; 0,1488
Die Analysen beruhen auf der Sicherheitspopulation.					
a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, das Alter und der Bestätigungsstatus des OGTT sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i> -Werte als Kovariaten eingingen.					
b: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.					
EOS: <i>End of Study</i> ; BMI: <i>Body Mass Index</i> ; Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Antikörper; ICA: Inselzell-Autoantikörper (<i>Islet Cell Autoantibodies</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Subgruppe, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungswise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Teplizumab ist laut Fachinformation indiziert zur Verzögerung der klinischen Manifestation des T1D, also dem Eintritt in das Stadium 3, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2 [47]. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teplizumab in der vorliegenden Indikation liegt mit der Studie TN-10 eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie vor. Die Studie TN-10 war ereignisgetrieben, die mediane Beobachtungsdauer lag bei etwa 106 Wochen (24,5 Monaten), so dass eine Beobachtung über mindestens 24 Wochen gewährleistet ist. Gemäß § 5 Absatz 6 der AM-NutzenV entspricht die Studie TN-10 aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib [6].

Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 29.02.2024 festgelegten zVT (Vorgangsnummer: 2023-B-373), welche als „Beobachtendes Abwarten“ definiert wurde [16]. Der Kontrollarm der Studie TN-10 erfüllt somit die Voraussetzungen für die durch den G-BA im Beratungsgespräch festgesetzte zVT. Damit liegt für Teplizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zVT eine hochwertige, direktvergleichende, randomisierte, kontrollierte Studie vor.

Das Verzerrungspotenzial der Studie TN-10 ist als niedrig einzustufen. Die Randomisierung und die Gruppenzuteilung erfolgten verdeckt und zentral durch das *TrialNet Coordinating Center*. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung im gesamten Studienverlauf verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan der Studie TN-10 definiert waren, oder, wie bei den Endpunkten aus den Kategorien Sicherheit und Verträglichkeit sowie den Subgruppenanalysen, gemäß VerFO des G-BA [17] berichtet wurden. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu Verzerrungen führen könnten. Vor diesem Hintergrund ist die Studie TN-10 sehr gut geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens einer Behandlung mit Teplizumab erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Alle hierfür herangezogenen Endpunkte sind gemäß den Begründungen in Abschnitt 4.2.5.2.2 patientenrelevant, wurden nach standardisierten Kriterien erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

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. Auf dieser Grundlage können die Aussagen zum Zusatznutzen von Teplizumab gegenüber der zVT mit der Aussagesicherheit eines Hinweises abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In Tabelle 4-45 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Teplizumab gegenüber der zVT für die betrachteten, patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst. Die Bewertung bezieht sich auf die zugelassene Indikation von Teplizumab zur Verzögerung der klinischen Manifestation des T1D, also den Eintritt in das Stadium 3, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV für die Nutzendimensionen Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit [6]. Dabei wurden sowohl die Schwere der jeweiligen Symptome sowie das Ausmaß der Verbesserung in die Beurteilung einbezogen. Die Einordnung des Ausmaßes erfolgte gemäß den Schwellenwerten des IQWiG-Methodenpapiers (Version 7.0, Abschnitt 3.3.3) auf Basis des RR für binäre

Endpunkte, des HR für TTE-Endpunkte sowie des Hedges' g für kontinuierliche Endpunkte [27].

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der Studie TN-10. Das Patientenkollektiv der Studie bildet die demografischen und klinischen Charakteristika der deutschen Versorgungsrealität ab, sodass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist. Detaillierte Informationen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TN-10 auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Ergebnisse einschließlich der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Teplizumab gegenüber der zVT sind in Tabelle 4-45 dargestellt. Die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse werden anschließend beschrieben.

Tabelle 4-45: 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

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>			

Zusatznutzen von Teplizumab

Der Zusatznutzen von Teplizumab bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2 wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet. Dabei handelt es sich um Endpunkte aus den Kategorien Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Morbidität

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Teplizumab für die Nutzenkategorie Morbidität erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte „C-Peptid“ und „Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D“.

Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von **beträchtlichem Ausmaß** zugunsten von Teplizumab im Vergleich zur zVT (siehe Tabelle 4-45). Die Behandlung mit Teplizumab verzögerte das Auftreten des klinisch manifesten T1D im Median um etwa 2 Jahre (25 Monate). Diese Verzögerung stellt einen zentralen patientenrelevanten Nutzen dar, da sie sowohl medizinisch als auch im Hinblick auf die Lebensqualität substantielle Vorteile bietet. Die Auswertung der Studie TN-01, in die Patienten der Studie TN-10 nach Studienende übergehen konnten, unterstreicht diesen Vorteil im Follow-up: hier wurde einer Verzögerung um im Median 2,7 Jahre beobachtet [48].

Die 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 residuale β -Zellfunktion zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des T1D mit einer besseren Prognose verbunden, die sich in einer verbesserten glykämischen Kontrolle, einem geringeren Insulinbedarf, einer reduzierten Rate schwerer Hypoglykämien sowie einem geringeren Risiko für akute und langfristige diabetesassoziierte Komplikationen widerspiegelt [19, 34]. Epidemiologische Studien zeigen, dass eine spätere klinische Manifestation des T1D mit einer verbesserten Lebenserwartung korreliert [46]. Zudem stehen diabetische Komplikationen in direktem Zusammenhang mit der Dauer der manifesten Erkrankung [39]. Eine spätere klinische Manifestation des Stadiums 3 kann daher zur langfristigen Reduktion der Krankheitslast beitragen.

Die Ergebnisse der DCCT/EDIC-Studie führten unter anderem zum Konzept des „metabolischen Gedächtnisses“, dem zufolge selbst eine vorübergehende anfängliche bessere glykämische Kontrolle (z. B. durch eine intensiviertere Therapie) zu langfristig verbesserter Glykämiekontrolle und reduzierten Komplikationen führte [18, 35]. Ergänzend zeigen Registerdaten, dass eine frühe Diagnose des T1D, wie sie durch engmaschiges Monitoring ermöglicht wird, mit einer über mehrere Jahre besseren glykämischen Kontrolle im Vergleich zu später diagnostizierten Patienten einhergeht [21]. Da eine Verzögerung der klinischen Manifestation des T1D nicht nur zu lediglich einer Phase besserer glykämischer Kontrolle durch Insulingabe führt, sondern vielmehr eine längere Phase ohne Hyperglykämie und ohne die Notwendigkeit einer

Insulinintervention mit potenziell ähnlichen Effekten im Zeitverlauf darstellt, kann auch hier von entsprechenden langfristigen Effekten ausgegangen werden.

Die Verzögerung des Übergangs von Stadium 2 zu Stadium 3 durch Teplizumab verschafft Betroffenen zudem wertvolle Zeit ohne die physischen und psychischen Herausforderungen einer dauerhaften Glukosekontrolle und Insulintherapie. Dies bedeutet eine spürbare Entlastung – nicht nur für die Patienten selbst, sondern auch für deren Familien [12, 20, 50]. Studien belegen, dass der Alltag mit einem Kind mit T1D eine erhebliche emotionale, organisatorische und auch finanzielle Belastung darstellen kann. So müssen Eltern häufig ihre Erwerbstätigkeit reduzieren oder aufgeben, um der erhöhten Betreuungsnotwendigkeit gerecht zu werden [9, 12, 30].

Eine Verzögerung der klinischen Erstmanifestation um etwa 2 Jahre ist in allen Altersgruppen von erheblicher Bedeutung. Die spezifischen Auswirkungen der Verzögerung unterscheiden sich jedoch altersabhängig. Für Kinder und Jugendliche ist die Verzögerung wichtig, da sie eine sensible Entwicklungs- und Schulphase betrifft, die durch dynamische kognitive, emotionale und psychosoziale Veränderungen geprägt ist. Die Diabetesbehandlung in dieser Lebensphase stellt eine erhebliche psychosoziale Belastung für betroffene Kinder und Jugendliche und ihre Familien dar und erfordert eine kontinuierliche Berücksichtigung psychosozialer Faktoren im Rahmen der Versorgung [4]. Zusätzliche Herausforderungen ergeben sich im schulischen Umfeld, in dem Eltern häufig über unzureichende Unterstützung und fehlende Kenntnisse des Schulpersonals im Umgang mit Diabetes berichten [10]. Eine Verzögerung der Erstmanifestation kann dazu beitragen, dass der Beginn eines insulinpflichtigen Diabetes nicht in diese besonders vulnerable Lebensphase fällt und dadurch psychosoziale, schulische und familiäre Belastungen in einer entscheidenden Entwicklungsphase reduziert werden. Bei Erwachsenen ergibt sich die Relevanz einer Verzögerung aus anderen psychosozialen Aspekten. Diabetes ist in dieser Altersgruppe häufig mit ausgeprägtem Diabetes-Distress und Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden, die sich negativ auf Berufstätigkeit, familiäre Verpflichtungen und soziale Teilhabe auswirken können. Diese Belastungen treten insbesondere im Zusammenhang mit dem Übergang in ein insulinpflichtiges Leben auf und beeinflussen das Selbstmanagement wesentlich [41, 53]. Eine verzögerte Manifestation ist deshalb für alle Altersgruppen bedeutsam.

Vor diesem Hintergrund verschafft die durch Teplizumab erreichte Verzögerung der Manifestation des T1D bei den Betroffenen einen Gewinn an Zeit ohne insulinpflichtige Erkrankung und ermöglicht eine längere Phase mit nicht-hyperglykämischer Stoffwechsellage ohne exogene Insulintherapie mit begleitend engmaschigem Glukosemonitoring. Diese Verzögerung kann im Sinne des metabolischen Gedächtnisses maßgeblich langfristig positive Effekte auf die Entwicklung diabetesbedingter Komplikationen haben. Jeder Monat ohne manifesten T1D mit erhaltenem endogenen Insulinsekretionsvermögen kann zur Senkung des kumulativen Risikos für Hypoglykämien, diabetische Folgeerkrankungen sowie psychosoziale Belastungen beitragen. Die Verzögerung der klinischen Manifestation durch Teplizumab stellt damit einen patientenrelevanten Vorteil dar, der sowohl die Lebensqualität unmittelbar verbessert als auch potenzielle Langzeitvorteile begründet, insbesondere in Form einer nachhaltig verbesserten gly-

kämischen Kontrolle, einer niedrigeren Rate schwerer Hypoglykämien, eines verzögerten Beginns diabetesassoziierter Folgeerkrankungen und einer langfristigen Reduktion der Krankheitslast.

C-Peptid

Für die Veränderung der C-Peptid-AUC nach einem 2-stündigen OGTT zu Monat 24 gegenüber dem *Baseline*-Wert zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Teplizumab gegenüber der zVT. Dies wird durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Veränderung der C-Peptid ln (AUC + 1) zu Monat 24 gegenüber dem *Baseline*-Wert gestützt, die einen robusten Effekt zeigen. Das C-Peptid ist ein etablierter und valider Biomarker zur objektiven Beurteilung der endogenen Insulinsekretion und erlaubt eine verlässliche Einschätzung der verbliebenen β -Zellfunktion [29, 36, 42]. Der Erhalt dieser Funktion gilt gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der DDG als zentrales therapeutisches Ziel bei der Behandlung des T1D [11]. Auch wenn der beobachtete Unterschied zu Monat 24 das Signifikanzniveau nicht erreicht, spricht der höhere C-Peptid-Spiegel im Teplizumab-Arm für eine bessere Erhaltung der β -Zellfunktion. Dies ist klinisch bedeutsam, da eine verbleibende, endogene Insulinproduktion nachweislich mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle, einem geringeren Risiko für schwere Hypoglykämien sowie einer niedrigeren Inzidenz mikrovaskulärer Komplikationen assoziiert ist [8, 19, 28, 33, 42, 49]. Es muss auch erwähnt werden, dass und der Nachweis eines statistisch signifikanten Effektes dadurch erschwert ist, dass in der Studie TN-10 die Patienten nach dem Auftreten eines klinisch manifesten T1D die Studienteilnahme beendeten und nicht weiter im Hinblick auf den C-Peptid-Verlauf beobachtet wurden. Der beobachtete fehlende Effekt ist somit primär auf das Studiendesign zurückzuführen und reflektiert nicht zwangsläufig eine fehlende Wirksamkeit von Teplizumab. Vor diesem Hintergrund ist der beobachtete Vorteil im Endpunkt C-Peptid als patientenrelevant und klinisch relevant zu bewerten, auch wenn statistische Signifikanz in dieser Studie nicht erreicht wurde.

Insgesamt ergibt sich für Teplizumab für die Kategorie Morbidität ein Zusatznutzen vom Ausmaß **beträchtlich**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Für die Gesamtraten jeglicher UE sowie schwerer UE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab. Im Hinblick auf SUE sowie UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, waren die Ergebnisse für die beiden Behandlungsarme jedoch vergleichbar.

Auf Ebene einzelner SOC und PT wurden signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab beobachtet, insbesondere für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, getrieben durch einen signifikanten Unterschied für den PT Lymphopenie, sowie für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Der Großteil der SOC und PT, bei denen signifikante Unterschiede festgestellt wurden, ist den nicht-schweren UE zuzuordnen.

Die erhöhte Inzidenz von Lymphopenie unter Teplizumab ist als erwarteter pharmakodynamischer Effekt der anti-CD3-vermittelten T-Zell-Modulation zu interpretieren. Sie ist eine reversible Reaktion auf die Behandlung und stellt eine Folge der vorübergehenden Margination von Lymphozyten dar, nicht von deren Depletion. Der Rückgang zirkulierender Lymphozyten wird durch die partielle Agonisierung durch Bindung von Teplizumab an die CD3-Epsilon-Kette des T-Zell-Rezeptor-Komplexes induziert, was mit einer milden Zytokinausschüttung einhergeht und zu einer transienten Umverteilung der Lymphozyten an die Gefäßwand führt. Dieses Muster gilt als pharmakodynamischer Marker für die Wirkung von Teplizumab. Pharmakodynamische Daten zeigen, dass sich die Lymphozytenzahl bereits ab dem 6. Behandlungstag trotz fortlaufender Gabe zu erholen beginnt und innerhalb von 6 Wochen vollständig wiederhergestellt ist [14]. Eine möglicherweise während der Behandlung erhöhte Infektionsneigung ist damit nur vorübergehender Natur.

Signifikante Unterschiede für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sind ebenfalls auf die reversible Immunmodulation durch Teplizumab zurückzuführen. Teplizumab bewirkt über die anti-CD3-vermittelte Modulation von T-Zellen funktionelle Veränderungen, einschließlich veränderter Stoffwechselprozesse, Induktion der Zellteilung sowie Aktivierung von Effektor-Funktionen wie Zytokinausschüttung und zytolytischer Aktivität [23, 32, 38]. Diese immunmodulatorischen Effekte können sowohl eine vorübergehende Beeinflussung der Immunantwort gegenüber akut auftretenden Infektionen als auch immunvermittelte Hautreaktionen, wie Ausschläge, erklären.

Die in der Studie TN-10 berichteten Ereignisse innerhalb genannter SOC waren überwiegend von mild bis moderater Ausprägung. Insgesamt wurden gemäß CSR 4 Infektionsereignisse vom CTCAE-Grad 3 berichtet (PT Pneumonie, PT Zellulitis, PT Wundinfektion und PT Gastroenteritis), von denen lediglich ein Ereignis (Pneumonie) als wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet wurde [44]. Im Hinblick auf die betrachteten SOC führte nur ein Ereignis (PT Ausschlag mit Juckreiz aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) zu einem Therapieabbruch.

Bei den schweren UE wurde ausschließlich für den PT Lymphopenie ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Teplizumab beobachtet. Dieser Befund ist konsistent mit den oben beschriebenen pharmakodynamisch erwartbaren Lymphopenien. Im Studienverlauf der Studie TN-10 führte kein Fall von Lymphopenie zu einem Abbruch der Behandlung, und es wurden keine SUE im Zusammenhang mit Lymphopenie berichtet. Gemäß Fachinformation wird eine regelmäßige Überwachung der Lymphozytenzahl während der Behandlung empfohlen; bei anhaltender Lymphopenie ist ein Abbruch der Therapie vorgesehen, wodurch das Risiko klinisch relevanter Komplikationen zusätzlich adressiert wird.

Die beobachteten Nebenwirkungen, einschließlich Infektionen, Hautreaktionen und hämatologischer Veränderungen, waren überwiegend mild bis moderat und sind vor dem Hintergrund des immunmodulatorischen Wirkmechanismus von Teplizumab zu interpretieren. Hinsichtlich der transienten Lymphopenien zeigt Teplizumab ein erwartbares Sicherheitsprofil, wobei es

sich um eine reversible laborchemische Veränderung ohne nachgewiesene klinische Konsequenz handelt. Für die Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit lässt sich daraus weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Teplizumab im Vergleich zur zVT ableiten.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Teplizumab

Zusammenfassend zeigt sich für Teplizumab im Vergleich zur zVT eine bisher nicht erreichte, deutlich verbesserte Wirksamkeit im Endpunkt „Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D“ mit einer medianen Verzögerung der T1D-Manifestation von etwa 2 Jahren. Diese Verzögerung stellt einen beträchtlichen medizinischen Nutzen dar, da sie die Notwendigkeit einer Insulintherapie hinauszögert, die β -Zellfunktion länger erhält und mit einer Reduktion der physischen und psychosozialen Krankheitslast einhergeht sowie potenziell mit einer besseren Krankheitsprognose verbunden ist. Ergänzend zeigt sich im Endpunkt „C-Peptid“ zu Monat 24 ein konsistenter numerischer Vorteil zugunsten von Teplizumab, der auf eine bessere Erhaltung der endogenen Insulinsekretion hindeutet. Für die Morbidität ergibt sich damit ein Zusatznutzen in einem **beträchtlichen Ausmaß**. In der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit traten zwar einzelne statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Teplizumab auf, insgesamt stellen diese wie oben beschriebenen transienten Ereignisse den langfristigen und beträchtlichen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität nicht infrage. Die beobachteten Nebenwirkungen, einschließlich Infektionen, Hautreaktionen und hämatologischer Veränderungen, waren überwiegend mild bis moderat ausgeprägt und vor dem Hintergrund reversiblen Immunmodulation durch Teplizumab erklärbar. Insbesondere die transienten Lymphopenien stellen ein erwartbares, pharmakodynamisch erklärbares und reversibles Sicherheitsphänomen dar, das als laborchemische Veränderung ohne nachgewiesene klinische Konsequenz einzustufen ist. Für die Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit lässt sich somit weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Teplizumab im Vergleich zur zVT ableiten. In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Teplizumab gegenüber der zVT.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 8 Jahren mit T1D im Stadium 2	Beträchtlich (Hinweis)
T1D: Typ-1-Diabetes	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²³, Molenberghs 2010²⁴).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

²³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu 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.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). *Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Achenbach P, Berner R, Bonifacio E, et al. *Früherkennung von Typ-1-Diabetes durch Inselautoantikörper-Screening – ein Positionspapier der Fr1daPlex-Projektleiter und -Schulungszentren, des BVKJ Bayern und PaedNetz Bayern e.V.* [Early Detection Of Type 1 Diabetes By Islet Autoantibody Screening: A Position Paper Of The Fr1daplex Project Leaders And Training Centres, BvkJ Bavaria And Paednetz (Registered) Bavaria]. *Gesundheitswesen*. 2024; 87(1): 27-37. <https://doi.org/10.1055/a-2320-2859>.
2. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers*. *Clin Diabetes*. 2018; 36(1): 14–37. <https://doi.org/10.2337/cd17-0119>.
3. American Diabetes Association. *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. 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>.
5. Buchmann M, Tuncer O, Auzanneau M, et al. *Inzidenz, Prävalenz und Versorgung von Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Zeittrends und sozial-räumliche Lage*. *J Health Monit*. 2023; 8(2): 59–81. <https://doi.org/10.25646/11385.2>.
6. Bundesministerium der Justiz. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); Ausfertigungsdatum: 28.12.2010. Zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 4.3.2025 I Nr. 75 [online]. 2025 [Zugriff: 12.12.2025]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.*
7. ClinicalTrials.gov. *Study TN-10 - AntiCD3 Mab (Teplizumab) For Prevention of Diabetes In Relatives At-Risk for Type 1 Diabetes Mellitus. NCT01030861*. [online]. 2020 [Zugriff: 12.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01030861>.
8. DCCT Research Group. *Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual beta-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The DCCT Research Group*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65(1): 30–6. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-1-30>.
9. Dehn-Hindenberg A, Saßmann H, Berndt V, et al. *Long-term Occupational Consequences for Families of Children With Type 1 Diabetes: The Mothers Take the Burden*. *Diabetes Care*. 2021; 44(12): 2656–63. <https://doi.org/10.2337/dc21-0740>.

10. 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>.
11. 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.
12. 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>.
13. EU-CTR. *Study TN-10 - AntiCD3 Mab (Teplizumab) For Prevention of Diabetes In Relatives At-Risk for Type 1 Diabetes Mellitus*. *EudraCT Number 2013-002248-98* [online]. 2022 [Zugriff: 12.12.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002248-98/results>.
14. European Medicines Agency. *CHMP assessment report for initial marketing application: TEZEILD*. 2026.
15. Fukuda M, Tanaka A, Tahara Y, et al. *Correlation between minimal secretory capacity of pancreatic beta-cells and stability of diabetic control*. *Diabetes*. 1988; 37(1): 81–8. <https://doi.org/10.2337/diab.37.1.81>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgepräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-373 vom 29.02.2024*. 2024.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; In der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4, in Kraft getreten am 18. November 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 12.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
18. Greenbaum CJ, Mandrup-Poulsen T, McGee PF, et al. *Mixed-meal tolerance test versus glucagon stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes*. *Diabetes Care*. 2008; 31(10): 1966–71. <https://doi.org/10.2337/dc07-2451>.
19. 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>.
20. 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>.
21. Hammersen J, Tittel SR, Kamrath C, et al. *Clinical Outcomes in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes With Early Versus Late Diagnosis: Analysis From the DPV Registry*. *Diabetes Care*. 2024; 47(10): 1808–17. <https://doi.org/10.2337/dc24-0625>.
22. 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>.

23. 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>.
24. Horwitz DL, Starr JI, Mako ME, et al. *Proinsulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood*. *J Clin Invest*. 1975; 55(6): 1278–83. <https://doi.org/10.1172/JCI108047>.
25. IQWiG. *Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Bericht - Nr. 306. Auftrag: A15-10. Version 1.0. Stand: 28.05.2015* [online]. 2015 [Zugriff: 14.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-799/2015-05-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet.pdf.
26. IQWiG. *Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus. Auftrag D12-01, Version 1.0. Stand 25.03.2015; Abschlussbericht* [online]. 2015 [Zugriff: 12.12.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d12-01_abschlussbericht_kontinuierliche-glukosemessung-mit-real-time-messgeraeten.pdf.
27. IQWiG. *Allgemeine Methoden. Version 8.0 vom 19.12.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
28. 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>.
29. Jones AG, Hattersley AT. *The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes*. *Diabet Med*. 2013; 30(7): 803–17. <https://doi.org/10.1111/dme.12159>.
30. Kennedy B, Wernroth M-L, Langenskiöld S, et al. *The impact of child type 1 diabetes on parental incomes in a welfare state context: quasi-experimental evidence from Swedish national registers*. *Diabetologia*. 2025; 68(10): 2168–78. <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06492-6>.
31. Koeger M, Winkler C, Hummel S, et al. *Generalizability of Progression Risk in the TN-10 Trial to a European Population With or Without a First-Degree Relative With Type 1 Diabetes*. *Diabetes Care*. 2025; 48(00): 1–8. <https://doi.org/10.2337/dc25-1021>.
32. 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>.
33. Kuhlreiber WM, Washer SLL, Hsu E, et al. *Low levels of C-peptide have clinical significance for established Type 1 diabetes*. *Diabet Med*. 2015; 32(10): 1346–53. <https://doi.org/10.1111/dme.12850>.
34. 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>.
35. 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>.

36. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. *A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes*. *Diabetes Ther.* 2017; 8(3): 475–87. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0265-4>.
37. Mellor JH, Blackbourn LAk, McGurnaghan SJ, et al. *Long-term effect of C-peptide on clinical outcomes in the Scottish Type 1 Bioresource cohort; 20th IDS Congress 2024, 4-8 November 2024, Bruges, Belgium, Book of Abstracts; 2024*.
38. Murphy K, Weaver C, Janeway C. *Janeway's immunobiology; Chapters 1, 4, 6, 8 and 9*. 9th ed. New York: Garland Science; 2017.
39. 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>.
40. Nathan DM. *The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview*. *Diabetes Care.* 2014; 37(1): 9–16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>.
41. 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>.
42. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, et al. *C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001*. *Diabetes.* 2004; 53(1): 250–64. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.1.250>.
43. 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.
44. 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.
45. Provention Bio, Inc. *Statistical Analysis Plan - Study TN-10. Anti-CD3 MAB (Teplizumab) for prevention of diabetes in relatives at-risk for type 1 diabetes mellitus. Document version 1.0. Document date: 09 April 2020*. 2020.
46. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. *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; 392(10146): 477–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X).
47. 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.
48. 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>.

49. 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>.
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. Vantyghem M-C, Raverdy V, Balavoine A-S, et al. *Continuous glucose monitoring after islet transplantation in type 1 diabetes: an excellent graft function (β -score greater than 7) Is required to abrogate hyperglycemia, whereas a minimal function is necessary to suppress severe hypoglycemia (β -score greater than 3)*. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(11): E2078-83. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2115>.
52. Yosten GLC, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. *Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014; 307(11): E955-68. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00130.2014>.
53. 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>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁷] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.11.2025	
Zeitsegment	1946 to November 21, 2025	
Suchfilter	Lefebvre – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
<i>Disease Terms</i>		
1	exp Diabetes Mellitus, Type 1/	92.695
2	("diabetes mellitus type 1" or "diabetes type 1" or "type 1 diabetes" or "juvenile diabetes").mp.	111.535
3	(DM1 or "DM adj typ\$2" or "typ? 1 adj diab*" or "typ\$2 adj diab*" or "diab* adj typ\$2").mp.	4.175
4	("insulin?dependent diabetes" or IDDM).mp.	6.960
5	1 or 2 or 3 or 4	116.511
<i>Intervention Terms</i>		
6	teplizumab.mp.	224
7	tziold.mp.	8
8	teizeild.mp.	0
9	(PRV031 or PRV-031 or "PRV 031").mp.	0
10	(MGA031 or MGA-031 or "MGA 031").mp.	2
11	("hOKT3γ1" or "hOKT3γ1 \ (Ala-Ala)").mp.	0
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	224
<i>Study Design Terms</i>		
13	exp randomized controlled trial/	653.079
14	controlled clinical trial.pt.	95.762
15	randomized.ab.	719.898
16	placebo.ab.	264.247
17	clinical trials as topic.sh.	206.231
18	randomly.ab.	474.347
19	trial.ti.	352.140
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	1.732.383
21	exp animals/ not humans.sh.	5.397.983
22	20 not 21	1.598.623
<i>Final Facet</i>		
23	5 and 12 and 22	59

<i>Limits</i>		
24	remove duplicates from 23	59

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.11.2025	
Zeitsegment	October 2025	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
<i>Disease Terms</i>		
1	exp Diabetes Mellitus, Type 1/	7.792
2	("diabetes mellitus type 1" or "diabetes type 1" or "type 1 diabetes" or "juvenile diabetes").mp.	12.555
3	(DM1 or "DM adj typ\$2" or "typ? 1 adj diab*" or "typ\$2 adj diab*" or "diab* adj typ\$2").mp.	607
4	("insulin?dependent diabetes" or IDDM).mp.	602
5	1 or 2 or 3 or 4	13.227
<i>Intervention Terms</i>		
6	teplizumab.mp.	52
7	tziield.mp.	1
8	teizeild.mp.	0
9	(PRV031 or PRV-031 or "PRV 031").mp.	1
10	(MGA031 or MGA-031 or "MGA 031").mp.	8
11	("hOKT3γ1" or "hOKT3γ1 \ (Ala-Ala)").mp.	1
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	53
<i>Final Facet</i>		
13	5 and 12	52
<i>Limits</i>		
14	remove duplicates from 13	52

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	24.11.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	teplizumab OR tziel OR teizeild OR MGA031 OR MGA-031 OR "MGA 031" OR PRV031 OR PRV-031 OR "PRV 031" OR "hOKT3γ1" OR "hOKT3γ1 \ (Ala-Ala\)" [Other terms]
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.11.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	teplizumab OR tziel OR teizeild OR MGA031 OR MGA-031 OR "MGA 031" OR PRV031 OR PRV-031 OR "PRV 031" OR "hOKT3γ1" OR "hOKT3γ1 \ (Ala-Ala\)"
Treffer	103

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/
Datum der Suche	24.11.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	teplizumab OR tziel OR teizeild OR MGA031 OR MGA-031 OR "MGA 031" OR PRV031 OR PRV-031 OR "PRV 031" OR "hOKT3γ1" OR "hOKT3γ1 \ (Ala-Ala\)"
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Lledó-Delgado A, Preston-Hurlburt P, Currie S et al. <i>Teplizumab induces persistent changes in the antigen-specific repertoire in individuals at risk for type 1 diabetes</i> . J Clin Invest. 2024;134(18):e177492. Available online at https://doi.org/10.1172/JCI177492 .	A4
2	Sims EK, Cuthbertson D, Jacobsen L et al. <i>Comparisons of Metabolic Measures to Predict T1D vs Detect a Preventive Treatment Effect in High-Risk Individuals</i> . The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 109, Issue 8, August 2024, Pages 2116–2123. Available online at https://doi.org/10.1210/clinem/dgae048 .	A7

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
3	Dolgin E. <i>Anti-CD3 drug keeps diabetes at bay</i> . Nature Biotechnology. Available online at https://dx.doi.org/10.1038/d41587-019-00025-4 .	A7
4	Pozzilli P, Strollo R. <i>Immunotherapy for Type 1 diabetes: getting beyond a negative first impression</i> . Immunotherapy, 4(7), 655–658. Available online at https://doi.org/10.2217/imt.12.54 .	A7
5	DeWeerd, S. <i>Immunomodulators: Cell savers</i> . Nature 485, S4–S5 (2012). Available online at https://doi.org/10.1038/485S4a .	A7
6	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials. Efficacy and Safety of Teplizumab in Japanese Participants With Stage 2 Type 1 Diabetes</i> . CN-02803808. Access date: 24.11.2025. Available online at https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-new-b/ovidweb.cgi?QS2	A7
7	Sims EK, Bundy BN, Stier KD et al. <i>277-OR: Teplizumab Reverses the Loss of C-Peptide in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes (T1D)</i> . Diabetes. 2020; 69(Supplement_1):277-OR. Available online at https://doi.org/10.2337/db20-277-OR .	A7
8	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials. AntiCD3 Mab (Teplizumab) For Prevention of Diabetes In Relatives At-Risk for Type 1 Diabetes Mellitus</i> . CN-01527198. Access date: 24.11.2025. Available online at https://ovidsp.dc1.ovid.com/ovid-new-b/ovidweb.cgi?QS2=434f4e1a73d37 .	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00008801	<i>hOKT3gamma1 (Ala-Ala) for the Prevention of Human Islet Allograft Failure. NCT00008801 / NCRR-M01RR00400-0672. Edited by National Center for Research Resources (NCRR). Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT00008801, updated on 11/1/2005, checked on 11/24/2025.</i>	A1
2	NCT00285194	<i>hOKT3γ1 (Ala-Ala) Combined With Sirolimus and Delayed Tacrolimus in Type 1 Diabetic Islet Allograft Recipients. NCT00285194 / 0003M44181. Edited by University of Minnesota. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT00285194, updated on 8/2/2012, checked on 11/24/2025.</i>	A1
3	NCT00265473	<i>hOKT3γ1 (Ala-Ala), Sirolimus and Low Dose Tacrolimus Therapy in Type 1 Diabetic Islet Allograft Recipients. NCT00265473 / 0407M62505. Edited by University of Minnesota. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT00265473, updated on 3/9/2017, checked on 11/24/2025.</i>	A1
4	NCT00806572	<i>Phase II Multiple Dose Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus With hOKT3gamma1(Ala-Ala). NCT00806572 / DAIT ITN007AI / NDB01. Edited by National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT00806572, updated on 2/8/2017, checked on 11/24/2025.</i>	A1
5	NCT00129259	<i>Phase II Multiple-Dose Treatment of New Onset Type 1 Diabetes Mellitus With Anti-CD3 mAb. NCT00129259 / DAIT ITN027AI. Edited by National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT00129259, updated on 5/22/2017, checked on 11/24/2025.</i>	A1
6	NCT00239720	<i>Treatment of Psoriatic Arthritis With hOKT3γ1 (Ala-Ala). NCT00239720 / DAIT ITN011AI. Edited by National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Available online at</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT00239720 , updated on 4/27/2017, checked on 11/24/2025.	
7	NCT02067923	<i>ITN0127AI Autoimmunity-blocking Antibody for Tolerance in Recently Diagnosed Type 1 Diabetes (AbATE) Follow-Up Study. NCT02067923 / 1310012954. Edited by Yale University. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT02067923, updated on 1/17/2018, checked on 11/24/2025.</i>	A1
8	NCT00378508	<i>Phase II Trial of hOKT3gamma1(Ala-Ala) Teplizumab for Treatment of Patients With Recent Onset Type 1 Diabetes. NCT00378508 / Delay-Study 5 / R01DK057846. Edited by Yale University. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT00378508, updated on 8/13/2021, checked on 11/24/2025.</i>	A1
9	NCT01189422	<i>A Phase 1b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Teplizumab (MGA031) in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. NCT01189422 / CP-MGA031-06. Edited by MacroGenics. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT01189422, updated on 2/8/2022, checked on 11/24/2025.</i>	A1
10	NCT00954915	<i>A Phase 2a, Open Label, Multiple-Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Teplizumab in Adults With Moderate or More Severe Psoriasis. NCT00954915 / CP-MGA031-04. Edited by MacroGenics. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT00954915, updated on 2/10/2022, checked on 11/24/2025.</i>	A1
11	NCT00385697	<i>A Phase 2/3, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Multinational, 4-Arm, Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Efficacy and Safety of MGA031, a Humanized, FcR Non-Binding, Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in Children and Adults With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. NCT00385697 / CP-MGA031-01. Edited by MacroGenics. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT00385697, updated on 12/5/2023, checked on 11/24/2025.</i>	A1
12	NCT00920582	<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multinational, Placebo-Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Teplizumab (MGA031), a Humanized, FcR Non-Binding, Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in Children and Adults With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. NCT00920582 / CP-MGA031-03. Edited by MacroGenics. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT00920582, updated on 12/20/2023, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
13	NCT03751007	<i>A Prospective, Multi-center, Phase 1b/2a Study to Assess the Safety and Tolerability of Different Doses of AG019 Administered Alone or in Association With Teplizumab in Patients With Clinical Recent-onset Type 1 Diabetes Mellitus (T1D). NCT03751007 / AG019-T1D-101 / 2017-002871-24. Edited by L. L.C. Precigen Actobio T1D. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT03751007, updated on 2/1/2023, checked on 11/24/2025.</i>	A2
14	NCT00870818	<i>An Extension of Study CP-MGA031-01 to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of Teplizumab (MGA031), a Humanized, FcR Non-Binding, Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in Patients With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. NCT00870818 / CP-MGA031-02. Edited by MacroGenics. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT00870818, updated on 8/9/2023, checked on 11/24/2025.</i>	A1
15	NCT05219409	<i>Effects of Sitagliptin in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes Mellitus, at High Risk of Developing the Disease. NCT05219409 / 01/2022. Edited by University of Milan. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT05219409, updated on 5/10/2023, checked on 11/24/2025.</i>	A2
16	NCT04598893	<i>A Multicenter, Multinational Extension of Study PRV-031-001 to Evaluate the Long-Term Safety of Teplizumab (PRV-031), a Humanized, FcR Non-Binding, Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in Children and Adolescents With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. NCT04598893 / PRV-031-003. Edited by Provention Bio, a Sanofi Company. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT04598893, updated on 4/16/2024, checked on 11/24/2025.</i>	A1
17	NCT03875729	<i>Phase 3 Randomized Double-Blind Multinational Placebo-Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Teplizumab, a Humanized Fc Receptor (FcR) Non-Binding Anti-cluster of Differentiation 3 (CD3) Monoclonal Antibody, in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. NCT03875729 / PRV-031-001. Edited by Inc Provention Bio. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT03875729, updated on 4/24/2024, checked on 11/24/2025.</i>	A1
18	NCT05757713	<i>Single Arm, Open-label Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of a 14-day Regimen of Teplizumab in Pediatric Stage 2 Type 1 Diabetes (Participants <8 Years of Age With at Least Two Autoantibodies and Dysglycemia). NCT05757713 / PRV-031-005 / SFY18116. Edited by Provention Bio, a Sanofi Company. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT05757713, updated on 9/19/2024, checked on 11/24/2025.</i>	A5
19	NCT07088068	<i>A Randomized, Double-blind, 2-arm, Phase 3 Study to Investigate Efficacy and Safety of Teplizumab Compared</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		<i>With Placebo in Participants 1 to 25 Years of Age With Newly Diagnosed Stage 3 Type 1 Diabetes (T1D). NCT07088068 / EFC18241 / 2024-519494-19 / U1111-1306-7316. Edited by Sanofi. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT07088068, updated on 11/13/2025, checked on 11/24/2025.</i>	
20	NCT06892002	<i>A Real-World Observational Study Characterizing Patients With Type 1 Diabetes Treated With Teplizumab. NCT06892002 / PDE0109 / U1111-1315-4417. Edited by Sanofi. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT06892002, updated on 8/15/2025, checked on 11/24/2025.</i>	A5
21	NCT07216391	<i>Adaptive Platform Trial to Delay Progression From Stage 2 to Stage 3 Type 1 Diabetes: Comparing Teplizumab With Low-dose Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Protocol TN-40A. NCT07216391 / TN40A. Edited by National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT07216391, updated on 10/14/2025, checked on 11/24/2025.</i>	A2
22	NCT06481904	<i>An Observational, Long-term Safety Study of Tzield® (Teplizumab-mzvw) in Patients With Stage 2 Type 1 Diabetes. NCT06481904 / OBS18117 / U1111-1306-6690. Edited by Sanofi. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481904, updated on 10/23/2025, checked on 11/24/2025.</i>	A5
23	NCT04270942	<i>An Open-Label Study to Evaluate the Safety of Teplizumab (PRV-031) in At-Risk Relatives Who Develop Type 1 Diabetes. NCT04270942 / PRV-031-002 / SFY18115. Edited by Provention Bio, a Sanofi Company. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT04270942, updated on 2/12/2025, checked on 11/24/2025.</i>	A1
24	NCT06791291	<i>Efficacy and Safety of Teplizumab in the Treatment of Japanese Pediatric and Adult Participants Aged 8 to 34 Years With Stage 2 Type 1 Diabetes: A Multicenter, Randomized, Open-label, Controlled Study. NCT06791291 / ACT18487 / U1111-1308-1324 / jRCT2031240637. Edited by Sanofi. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT06791291, updated on 10/24/2025, checked on 11/24/2025.</i>	A7
25	NCT06338553	<i>Optimizing Stage 2 T1DM Management: Assessing the Impact of GLP-1Ra on Metabolic Outcomes in Patients Receiving Teplizumab. NCT06338553 / 231620 / R01DK139322. Edited by Vanderbilt University Medical Center. Available online at https://clinicaltrials.gov/study/NCT06338553, updated on 5/18/2025, checked on 11/24/2025.</i>	A7
EU-CTR			

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
26	2012-000526-21	2012-000526-21 / VINST. Edited by Västra Götalandregionen (VGR). Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000526-21 , updated on 5/7/2012, checked on 11/24/2025.	A1
27	2006-001840-30	A 12-week, open-label, safety trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. 2006-001840-30 / A0081101. Edited by Pfizer Ltd. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001840-30 , updated on 12/20/2006, checked on 11/24/2025.	A1
28	2012-000451-13	A controlled randomized, open-label, multi-centre study evaluating if a steroid-free immunosuppressive protocol, based on single dose ATG-induction, low tacrolimus-dose and therapeutic drug monitor(...). 2012-000451-13 / 1201. Edited by Transplant Institute, Sahlgrenska University Hospital. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000451-13 , updated on 10/16/2012, checked on 11/24/2025.	A1
29	2009-016849-25	A double-blind, randomized, multicenter efficacy and safety study of pregabalin (Lyrica) as monotherapy in patients with partial seizures. 2009-016849-25 / A0081047. Edited by Pfizer Inc. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016849-25 , updated on 3/15/2010, checked on 11/24/2025.	A1
30	2008-008432-82	A Multicenter, Multinational Extension of Study CP-MGA031-01 to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of Teplizumab (MGA031), a Humanized, FcR Non-Binding, Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in Chi(...). 2008-008432-82 / CP-MGA031-02. Edited by Inc MacroGenics. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008432-82 , updated on 7/1/2009, checked on 11/24/2025.	A1
31	2020-002798-92	A Multicenter, Multinational Extension of Study PRV-031-001 to Evaluate the Long-Term Safety of Teplizumab (PRV-031), a Humanized, FcR Non-Binding, Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in Children and Ado(...). 2020-002798-92 / PRV-031-003. Edited by Inc Provention Bio. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002798-92 , updated on 5/17/2021, checked on 11/24/2025.	A1
32	2006-001347-66	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of pregabalin in subjects with generalized anxiety disorder (GAD) switching from benzodiazepine therapy. Estudio multicéntrico, alea(...). 2006-001347-66 / A0081092. Edited by Pfizer España. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001347-66 , updated on 8/18/2006, checked on 11/24/2025.	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
33	2011-001012-56	<i>A Phase 2 Study of LY2784544 in Patients with Myeloproliferative Neoplasms. 2011-001012-56 / I3X-MC-JHTB. Edited by Eli Lilly and Company. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001012-56, updated on 8/30/2012, checked on 11/24/2025.</i>	A1
34	2018-003330-32	<i>A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Dose Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral SKI-O-703 in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite (...). 2018-003330-32 / OSCO-P2201. Edited by Oscotec Inc. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003330-32, updated on 7/19/2019, checked on 11/24/2025.</i>	A1
35	2018-003329-26	<i>A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Dose Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral SKI-O-703, SYK Inhibitor, in Patients with Persistent and Chron(...). 2018-003329-26 / OSCO-P2101. Edited by Oscotec Inc. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003329-26, updated on 11/17/2021, checked on 11/24/2025.</i>	A1
36	2008-001382-28	<i>A Phase 2, open label, dose regimen ranging clinical study to determine the safety and efficacy of INCB018424 in patients with advanced polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory (...). 2008-001382-28 / INCB 18424-256. Edited by Incyte Corporation. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001382-28, updated on 9/19/2008, checked on 11/24/2025.</i>	A1
37	2013-004105-11	<i>A Phase 2, Open-label, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Momelotinib in Subjects with Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia. 2013-004105-11 / GS-US-354-0101. Edited by Gilead Sciences Inc. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004105-11, updated on 7/4/2014, checked on 11/24/2025.</i>	A1
38	2006-002457-69	<i>A Phase 2/3, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Multinational, 4-Arm, Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Efficacy and Safety of Teplizumab (MGA031), a Humanized, FcR Non-Binding, Anti-C(...). 2006-002457-69 / CP-MGA031-01. Edited by Inc MacroGenics. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002457-69, updated on 12/4/2008, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
39	2021-003704-40	<i>A Phase 2a, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ISIS 702843 Administered to Patients with Phlebotomy Dependent Pol(...). 2021-003704-40 / ISIS702843-CS4. Edited by Inc Ionis Pharmaceuticals. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003704-40, updated on 2/27/2023, checked on 11/24/2025.</i>	A1
40	2021-004732-29	<i>A Phase 3 Study of the Hepcidin Mimetic Rusfertide (PTG-300) in Patients with Polycythemia Vera. 2021-004732-29 / PTG-300-11. Edited by Inc Protagonist Therapeutics. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004732-29, updated on 6/21/2022, checked on 11/24/2025.</i>	A1
41	2009-011606-41	<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multinational, Placebo-Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Teplizumab (MGA031), a Humanized, FcR Non-Binding, Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in C(...). 2009-011606-41 / CP-MGA031-03. Edited by Inc MacroGenics. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011606-41, updated on 9/15/2009, checked on 11/24/2025.</i>	A1
42	2018-004926-26	<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multinational, Placebo-Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Teplizumab (PRV-031), a Humanized, FcR Non-Binding, anti-CD3 Monoclonal Antibody, in (...). 2018-004926-26 / PRV-031-001. Edited by Inc Provention Bio. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004926-26, updated on 11/21/2019, checked on 11/24/2025.</i>	A1
43	2008-002841-21	<i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, Multinational Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daily Tadalafil for 12 Weeks in Men With Signs and Symptoms of B(...). 2008-002841-21 / H6D-MC-LVHJ(a). Edited by Eli Lilly and Company. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002841-21, updated on 10/28/2008, checked on 11/24/2025.</i>	A1
44	2011-002480-19	<i>A PHASE 3B MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED, 2-WAY CROSS-OVER STUDY OF PREGABALIN IN THE TREATMENT OF FIBROMYALGIA WITH CONCURRENT ANTIDEPRESSANT THERAPY FOR COMORBID DEPRES(...). 2011-002480-19 / A0081275. Edited by S. L.U. PFIZER. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002480-19, updated on 1/20/2012, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
45	2011-005972-41	<i>A PHASE 4 MULTICENTER, OPEN-LABEL, PILOT STUDY OF PREGABALIN AND PREDICTION OF TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH POSTHERPETIC NEURALGIA. 2011-005972-41 / A9001464. Edited by Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005972-41, updated on 8/22/2012, checked on 11/24/2025.</i>	A1
46	2007-006647-45	<i>A Phase I/II, Open Label Multi-Centre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of the JAK2 inhibitor AZD1480 Administered Orally to Patients with Primary (...). 2007-006647-45 / D1060C00001. Edited by AstraZeneca AB. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006647-45, updated on 5/14/2009, checked on 11/24/2025.</i>	A1
47	2016-002728-94	<i>A phase I/II, open-label study of safety, immune activation and efficacy of histamine dihydrochloride and low-dose interleukin-2 in adult tyrosine kinase inhibitor-treated patients with chronic mye(...). 2016-002728-94 / NK-CML-01. Edited by Sahlgrenska University Hospital. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002728-94, updated on 11/16/2017, checked on 11/24/2025.</i>	A1
48	2007-007147-28	<i>A PHASE I/IIa DOSE ESCALATION STUDY OF REPEATED ADMINISTRATION OF "CYT107" (glyco-r-hIL-7) ADD ON TREATMENT IN GENOTYPE 1 or 4 HCV INFECTED PATIENTS RESISTANT TO PEGYLATED INTERFERON-ALPHA AND RIB(...). 2007-007147-28 / CLI-107-07. Edited by CYTHERIS. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007147-28, updated on 2/29/2008, checked on 11/24/2025.</i>	A1
49	2013-005569-38	<i>A phase I/IIa open-label First-in-Human study to assess safety and pharmacokinetics and explore biomarker effects of topical ionic contra-viral therapy (ICVT) comprised of digoxin and furosemide in(...). 2013-005569-38 / CLS003-CO-PR-001. Edited by Cutanea Life Sciences. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005569-38, updated on 2/17/2014, checked on 11/24/2025.</i>	A1
50	2007-007335-99	<i>A Phase II Study of Erlotinib in Patients with Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythemia. 2007-007335-99 / Tarceva-HH-2008. Edited by Herlev Hospital, Dept. of Haematology (L121). Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007335-99, updated on 8/24/2009, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
51	2007-005306-49	<i>A Phase II Study of Vorinostat in Patients with Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythaemia. 2007-005306-49 / MK-0683-092. Edited by Department of Haematology, Herlev Hospital, University of Copenhagen. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005306-49, updated on 9/3/2008, checked on 11/24/2025.</i>	A1
52	2014-002480-15	<i>A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Metastatic Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction with Positron E(...). 2014-002480-15 / M14REP. Edited by The Dutch Working Group on Immunotherapy of Oncology (WIN-O). Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002480-15, updated on 10/15/2014, checked on 11/24/2025.</i>	A1
53	2017-000861-58	<i>A PHASE II, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF IDASANUTLIN MONOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH HYDROXYUREA-RESISTANT/INTOLERANT POL(...). 2017-000861-58 / NP39761. Edited by F. Hoffmann-La Roche Ltd. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000861-58, updated on 10/18/2019, checked on 11/24/2025.</i>	A1
54	2011-004775-36	<i>"A Phase III, multicenter, open-label study, to evaluate the efficacy and safety of different dosage regimens of 0.2 mg lofexidine hydrochloride (DIMATEX) in the treatment of withdrawal symptoms d(...). 2011-004775-36 / DETOX-11. Edited by GET SRL. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004775-36, updated on 1/30/2012, checked on 11/24/2025.</i>	A1
55	2018-001908-11	<i>A phase III, randomised, open-label, Multicenter International Trial comparing ruxolitinib with either Hydroxycarbamide or interferon Alpha as first line Therapy for high risk polycythemia vera. 2018-001908-11 / RG_16-148. Edited by UNIVERSITY OF BIRMINGHAM. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001908-11, updated on 9/12/2022, checked on 11/24/2025.</i>	A1
56	2017-002871-24	<i>A prospective, multi-center, Phase 1b/2a study to assess the safety and tolerability of different doses of AG019 administered alone or in association with teplizumab in patients with clinical recen(...). 2017-002871-24 / AG019-T1D-101. Edited by Intrexon T1D Partners, LLC (IT1D). Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002871-24, updated on 10/15/2018, checked on 11/24/2025.</i>	A2

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
57	2011-005279-18	<i>A RandoMised study of best Available therapy versus JAK Inhibition in patients with high risk Polycythaemia Vera or Essential Thrombocythaemia who are resistant or intolerant to HydroxyCarbamide. 2011-005279-18 / RG_11-164. Edited by UNIVERSITY OF BIRMINGHAM. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005279-18, updated on 2/8/2012, checked on 11/24/2025.</i>	A1
58	2014-001457-16	<i>A randomised, double-blind, double-dummy, multi-site, phase III, single dose, 4-way cross-over pharmacodynamic study evaluating the efficacy of Bricanyl Turbuhaler M3 compared to Bricanyl Turbuhaler (...). 2014-001457-16 / D4711C00001. Edited by AstraZeneca AB. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001457-16, updated on 2/20/2015, checked on 11/24/2025.</i>	A2
59	2009-017903-28	<i>A randomized phase III study to compare Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) with High Dose Melphalan followed by Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone (VRD) consolidation and Lenalidomide mai (...). 2009-017903-28 / HO95. Edited by HOVON Foundation. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017903-28, updated on 11/4/2010, checked on 11/24/2025.</i>	A1
60	2021-003851-41	<i>A Randomized Waitlist-Control Trial with Bumetanide in Children with Autism. 2021-003851-41 / Bumetanide/Autism. Edited by Gillberg Neuropsychiatry Centre. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003851-41, updated on 11/8/2021, checked on 11/24/2025.</i>	A1
61	2022-000364-21	<i>A Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, Inferentially Seamless Phase 2/3 Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab Versus Physician's Choice of Lenalidomide Plus Rituximab or Bort (...). 2022-000364-21 / 54179060MCL3004. Edited by Janssen-Cilag International NV. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000364-21, updated on 10/26/2022, checked on 11/24/2025.</i>	A1
62	2012-005259-18	<i>A randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, phase III study assessing the efficacy and safety of AOP2014 vs. Hydroxyurea in patients with Polycythemia Vera. 2012-005259-18 / PROUD-PV. Edited by AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005259-18, updated on 8/15/2013, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
63	2013-000860-27	<i>A two-part study to assess the safety and preliminary efficacy of Givinostat in patients with JAK2V617F positive Polycythemia Vera. 2013-000860-27 / DSC/12/2357/45. Edited by ITALFARMACO S.p.A. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000860-27, updated on 6/20/2013, checked on 11/24/2025.</i>	A1
64	2018-001672-38	<i>A Two-Part, Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 2a/2b Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of KRT-232 Compared to Ruxolitinib in Patients with Phlebotomy-Dependent Polycythemi(...). 2018-001672-38 / KRT-232-102. Edited by Inc Kartos Therapeutics. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001672-38, updated on 12/10/2018, checked on 11/24/2025.</i>	A1
65	2021-001466-37	<i>Adenosine's effect on STunning resolution in Acute Myocardial Infarction. 2021-001466-37 / A-STAMI. Edited by Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska University Hospital. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001466-37, updated on 7/8/2021, checked on 11/24/2025.</i>	A1
66	2015-001157-32	<i>An exploratory Phase II Study to demonstrate the Safety and Efficacy of A4250 in Children with Cholestatic Pruritus. 2015-001157-32 / A4250-003. Edited by Albireo AB. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001157-32, updated on 5/13/2015, checked on 11/24/2025.</i>	A1
67	2009-016911-39	<i>An open, phase IV, multicentre, study to assess the long-term persistence of antibodies against hepatitis B and the immune response to a hepatitis B vaccine challenge in healthy children aged 11-12(...). 2009-016911-39 / 113954. Edited by GlaxoSmithKline Biologicals. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016911-39, updated on 5/5/2010, checked on 11/24/2025.</i>	A1
68	2009-016850-42	<i>AN OPEN-LABEL MULTICENTER EXTENSION STUDY TO DETERMINE LONG TERM SAFETY AND EFFICACY OF PREGABALIN (LYRICA) AS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH PARTIAL SEIZURES. 2009-016850-42 / A0081160. Edited by Pfizer Inc. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016850-42, updated on 7/12/2010, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
69	2014-001309-42	<i>An open-label, multi-center, Expanded Treatment Protocol (ETP) of ruxolitinib in patients with Polycythemia Vera who are Hydroxyurea resistant or intolerant and for whom no treatment alternatives a(...). 2014-001309-42 / CINC424B2001X. Edited by Novartis Pharma Services AG. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001309-42, updated on 10/23/2014, checked on 11/24/2025.</i>	A1
70	2014-001357-17	<i>An open-label, multicenter, phase IIIb study assessing the long-term efficacy and safety of AOP2014 and standard first line treatment (BAT) in patients with Polycythemia Vera who previously partici(...). 2014-001357-17 / CONTINUATION-PV. Edited by AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001357-17, updated on 11/3/2014, checked on 11/24/2025.</i>	A1
71	2010-018768-18	<i>An open-label, prospective, multicentre, phase I/II dose escalation study to determine the maximum tolerated dose and to assess the safety and efficacy of P1101, PEG-Proline-Interferon alpha-2b for(...). 2010-018768-18 / P11012010. Edited by AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018768-18, updated on 7/2/2010, checked on 11/24/2025.</i>	A1
72	2014-001356-31	<i>An open-label, single arm, Phase III study to assess the self-administration of AOP2014 using a pre-filled pen, developed for the treatment of Polycythemia Vera patients. 2014-001356-31 / PEN-PV. Edited by AOP Orphan Pharmaceuticals AG. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001356-31, updated on 5/20/2015, checked on 11/24/2025.</i>	A1
73	2017-003164-13	<i>Antibiotic prophylaxis for children with recurrent respiratory infections: towards evidence-based guidelines. 2017-003164-13 / T17-081. Edited by Juliana Children's Hospital (Haga Teaching Hospital). Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003164-13, updated on 5/17/2018, checked on 11/24/2025.</i>	A1
74	2020-004652-15	<i>AVAJAK: Apixaban/rivaroxaban Versus Aspirin for primary prevention of thrombo-embolic complications in JAK2V617F-positive myelo-proliferative neoplasms. 2020-004652-15 / 29BRC20.0263. Edited by CHRU de Brest. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004652-15, updated on 6/8/2021, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
75	2020-000353-26	<i>Clinical Surveillance vs. Anticoagulation for Low-risk Patients with Isolated Subsegmental Pulmonary Embolism: A Multicenter Randomized Placebo-Controlled Non-Inferiority Trial.</i> 2020-000353-26 / SAFE-SSPE. Edited by Bern University Hospital. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000353-26 , updated on 9/20/2021, checked on 11/24/2025.	A1
76	2013-003295-12	<i>Combination Therapy Interferon Alpha + JAK1-2 Inhibitor in The Ph-Negative Chronic Myeloid Neoplasms.</i> 2013-003295-12 / 15022013. Edited by Roskilde University Hospital. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003295-12 , updated on 10/31/2013, checked on 11/24/2025.	A1
77	2006-001202-84	<i>Comparison of the action of amiloride and thiazide in the reduction of lithium-NDI in patients with affective disorders.</i> 2006-001202-84 / lithium-15-12-06. Edited by Radboud University Nijmegen Medical Centre. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001202-84 , updated on 2/1/2007, checked on 11/24/2025.	A1
78	2012-002533-10	<i>Comparison of the effects of atropine on haemodynamics and tissue oxygenation in anaesthesia with propofol and sufentanil versus propofol and remifentanil'. 2012-002533-10 / SuRe-001.</i> Edited by UMCG. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002533-10 , updated on 5/22/2013, checked on 11/24/2025.	A1
79	2021-000842-16	<i>Does PFAS-exposure modify the risk of COVID-19 infection or the immunological response after vaccination against SARS-CoV-2? 2021-000842-16 / PIRVACoV.</i> Edited by Kristina Jakobsson. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000842-16 , updated on 3/18/2021, checked on 11/24/2025.	A1
80	2017-000236-34	<i>Early versus Late initiation of direct oral Anticoagulants in post-ischaemic stroke patients with atrial fibrillation (ELAN): an international, multicentre, randomised-controlled, two-arm, assessor(...).</i> 2017-000236-34 / ELAN. Edited by Inselspital (University Hospital) Bern. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000236-34 , updated on 2/26/2019, checked on 11/24/2025.	A1
81	2017-003830-97	<i>Effects of an Opioid Sparing Care Pathway for Patients undergoing Obesity Surgery.</i> 2017-003830-97 / OS-PCC-2017. Edited by Sahlgrenska University Hospital. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003830-97 , updated on 2/19/2018, checked on 11/24/2025.	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
82	2014-001012-19	<i>Effects of fingolimod on functional brain adaptation and clinical measures in multiple sclerosis. 2014-001012-19 / CFTY720DNL02T. Edited by VU University Medical Center. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001012-19, updated on 12/17/2014, checked on 11/24/2025.</i>	A1
83	2010-023681-45	<i>Endotoxin-induced immune response in the lower respiratory tract in smokers with and without chronic bronchitis (CB) and / or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2010-023681-45 / EndotoxinexpoIII. Edited by Verksamhetsområde Geriatrik, Lungmedicin och Allergologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023681-45, updated on 5/4/2012, checked on 11/24/2025.</i>	A1
84	2007-001458-22	<i>"ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, DE GRUPOS PARALELOS, MULTICÉNTRICO, CON DOSIS FLEXIBLES, COMPARATIVO DE PREGABALINA Y LEVETIRACETAM COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA REDUCIR LA FRECUENCIA DE LAS (...). 2007-001458-22 / A0081157. Edited by PFIZER. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001458-22, updated on 7/31/2007, checked on 11/24/2025.</i>	A1
85	2008-000025-19	<i>"ESTUDIO DE PREGABALINA, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, DE 6 SEMANAS DE DURACIÓN EN SUJETOS CON SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS" RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, 6-WEEK STUDY OF PREGABALIN IN SUBJECTS WITH RES(...). 2008-000025-19 / A0081183. Edited by S.A Pfizer. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000025-19, updated on 5/12/2008, checked on 11/24/2025.</i>	A1
86	2007-004768-32	<i>"ESTUDIO DE SEGURIDAD Y EFICACIA A LARGO PLAZO DE PREGABALINA EN SUJETOS CON TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA" "LONG TERM SAFETY AND EFFICACY STUDY OF PREGABALIN IN SUBJECTS WITH GENERALIZED ANX(...). 2007-004768-32 / A0081147. Edited by Pfizer S.A. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004768-32, updated on 4/21/2008, checked on 11/24/2025.</i>	A1
87	2020-003444-80	<i>Evaluation of the clinical implementation of biofilm susceptibility to antibiotics using Minimum Biofilm Eradication Concentration (MBEC) in addition to Minimum Inhibitory Concentration (MIC) to gu(...). 2020-003444-80 / 2020-01471. Edited by Sahlgrenska University Hospital. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003444-80, updated on 11/17/2020, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
88	2021-000349-42	<i>Evaluation of the Durability of Immune Responses to SARS-CoV-2 Using Novel Rapid Spike Interferon-Gamma Release and Activation-Induced Marker Assays and Anti-Spike IgG Following COVID-19 Vaccination. 2021-000349-42 / DurIRVac-1. Edited by Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000349-42, updated on 3/26/2021, checked on 11/24/2025.</i>	A1
89	2007-007801-63	<i>International Study using Clopidogrel and Aspirin for the treatment of Polycythemia Vera. 2007-007801-63 / 1113/08. Edited by POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007801-63, updated on 1/7/2010, checked on 11/24/2025.</i>	A1
90	2009-016752-52	<i>Intravenosko lajšanje porodnih bolečin z remifentanilom, ki si ga uravnava porodnica sama – primerjava protokola brez uporabe bazalne infuzije in protokola z uporabo bazalne infuzije glede kvalitete(...). 2009-016752-52 / -. Edited by BGP Kranj. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016752-52, updated on 3/24/2010, checked on 11/24/2025.</i>	A1
91	2020-000233-41	<i>Labour induction in an outpatient setting - a multicenter randomized controlled trial. OPTION - OutPatient Induction. 2020-000233-41 / OPTION. Edited by Sahlgrenska University Hospital. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000233-41, updated on 8/25/2020, checked on 11/24/2025.</i>	A1
92	2004-000441-38	<i>Large, Simple Trial Comparing Two Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (The SMART Study). 2004-000441-38 / CPCRA 065. Edited by National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000441-38, updated on 4/26/2005, checked on 11/24/2025.</i>	A1
93	2010-021394-37	<i>MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, PHASE IV STUDY TO ASSESS THE EFFECT OF ROTIGOTINE ON NON-MOTOR SYMPTOMS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE. 2010-021394-37 / SP0976. Edited by UCB Pharma SA. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021394-37, updated on 3/8/2011, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
94	2020-000110-15	<i>Multicentre, multinational, randomised, double blind, placebo-controlled study on Sulodexide for the management of leg symptoms in patients with chronic venous disease - VEINS (VEnous INvestigation(...)). 2020-000110-15 / SX-CVD3001/2020. Edited by Alfasigma S.p.A. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000110-15, updated on 8/11/2021, checked on 11/24/2025.</i>	A1
95	2006-000445-19	<i>Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma (MPM) with or without hemithoracic radiotherapy. A randomized multicenter phase II trial. 2006-000445-19 / SAKK 17/04. Edited by Swiss group for clinical cancer research. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000445-19, updated on 7/27/2007, checked on 11/24/2025.</i>	A1
96	2008-008954-22	<i>Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and the antiplatelet effects of acetylsalicylic acid. 2008-008954-22 / AP-OMST003. Edited by Medisch Spectrum Twente. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008954-22, updated on 10/27/2009, checked on 11/24/2025.</i>	A2
97	2006-004199-11	<i>NOSTRADAMUS: Testing for thrombophilia in patients with a first episode of venous thromboembolism: a randomized controlled trial to assess effects on clinical outcomes, quality of life, and costs. 2006-004199-11 / NOSTRADAMUS. Edited by Academic Medical Center. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004199-11, updated on 2/16/2007, checked on 11/24/2025.</i>	A1
98	2013-004476-36	<i>Open-label Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Momelotinib in Subjects with Primary Myelofibrosis, Post polycythemia Vera Myelofibrosis, Post essential Thrombocythemia Myelofibros(...). 2013-004476-36 / GS-US-352-1154. Edited by Inc Gilead Sciences. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004476-36, updated on 12/11/2014, checked on 11/24/2025.</i>	A1
99	2009-014681-25	<i>Pharmacodynamic and clinical assessment of DC 982 GE (2,4 or 6 capsules per day) in patients with chronic venous disorders : randomised, placebo-controlled, dose effect, double blind, parallel gro(...). 2009-014681-25 / DC 0982 GE 203 1B. Edited by PIERRE FABRE MEDICAMENT-IRPF-IDPF. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014681-25, updated on 10/21/2009, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
100	2010-023866-29	<i>Predicción de la hipotensión del bloqueo espinal de las cesáreas mediante análisis de la actividad del SNA, y efectos de la profilaxis farmacológica de la hipotensión sobre el bienestar fetal. 2010-023866-29 / EC10/060. Edited by INSTITUTO ARAGONÉS DE CIENCIAS DE LA SALUD. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023866-29, updated on 9/15/2011, checked on 11/24/2025.</i>	A1
101	2009-014269-25	<i>PROSPECTIVE RANDOMIZED 12-WEEK CONTROLLED STUDY OF VISUAL FIELD CHANGE IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES RECEIVING PREGABALIN OR PLACEBO. 2009-014269-25 / A0081096. Edited by Pfizer Inc. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014269-25, updated on 12/18/2009, checked on 11/24/2025.</i>	A1
102	2012-001381-15	<i>Radiation Induced Cystitis treated with Hyperbaric Oxygen. A Randomized controlled Trial. 2012-001381-15 / RICH-ART. Edited by Sahlgrenska University Hospital Västra Götalandsregionen. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001381-15, updated on 6/13/2012, checked on 11/24/2025.</i>	A1
103	2013-002482-19	<i>Randomised clinical trial comparing highly purified FSH formulation (Fostimon®) and recombinant FSH (Gonal-F®) in GnRH-antagonist controlled ovarian hyperstimulation cycles. 2013-002482-19 / 13EU/FSH01. Edited by IBSA Institut Biochimique S.A. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002482-19, updated on 12/12/2013, checked on 11/24/2025.</i>	A1
104	2017-003526-32	<i>Randomised, double blind, parallel-groups, non-inferiority versus Flector® and superiority versus Placebo, Phase III clinical trial with Diclofenac Sodium 140 mg medicated plaster in patients with (...). 2017-003526-32 / EQ17-16-02. Edited by Fidia Farmaceutici S.p.A. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003526-32, updated on 8/14/2018, checked on 11/24/2025.</i>	A1
105	2010-019501-41	<i>Randomized Trial of Pegylated Interferon Alfa-2a versus Hydroxyurea Therapy in the Treatment of High Risk Polycythemia Vera and High Risk Essential Thrombocythemia. 2010-019501-41 / MPD-RC112. Edited by CONSORZIO MARIO NEGRI SUD. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019501-41, updated on 2/15/2012, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
106	2015-001779-29	<i>Randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, multicenter clinical trial to evaluate efficacy and safety of diclofenac 1% gel produced by Epifarma s.r.l. (Test) versus the originato(...). 2015-001779-29 / EP-DI-CLO/G-01-2015. Edited by Epifarma s.r.l. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001779-29, updated on 12/15/2016, checked on 11/24/2025.</i>	A1
107	2022-000724-37	<i>Randomized, double-blind, parallel-groups, active - and placebo-controlled study to Evaluate the efficacy of a fixed combination of diclofenac 75 mg + thiocolchicoside 4 mg as solution for injectio(...). 2022-000724-37 / EP-DIC-TIO/75+4-F-01-2022. Edited by Epifarma s.r.l. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000724-37, updated on 11/8/2022, checked on 11/24/2025.</i>	A2
108	2010-020807-57	<i>Randomized, open label, multicenter phase III study of Efficacy and Safety in Polycythemia vera subjects who are resistant to or intolerant of hydroxyurea: JAK iNhibitor INC424 tablets verSus bEst (...). 2010-020807-57 / CINC424B2301. Edited by Novartis Pharma Services AG. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020807-57, updated on 2/8/2011, checked on 11/24/2025.</i>	A1
109	2013-003583-31	<i>Randomized, open label, multicenter phase IIIb study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera who are hydroxyurea resistant(...). 2013-003583-31 / CINC424B2401. Edited by Novartis Pharma Services AG. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003583-31, updated on 2/17/2014, checked on 11/24/2025.</i>	A1
110	2020-001591-15	<i>Reducing hospital admission of elderly in SARS-CoV-2 pandemic via the induction of trained immunity by bacillus Calmette-Guérin vaccination, a randomized controlled trial. 2020-001591-15 / NL73430.091.20. Edited by Radboudumc. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001591-15, updated on 4/9/2020, checked on 11/24/2025.</i>	A1
111	2017-005146-30	<i>See below. 2017-005146-30 / 916-17. Edited by Sahlgrenska universitetssjukhuset. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005146-30, updated on 11/5/2018, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
112	2010-019500-23	<i>Single Arm Salvage Therapy with Pegylated Interferon Alfa-2a for Patients with High Risk Polycythemia Vera or High Risk Essential Thrombocythemia who are Either Hydroxyurea Resistant or Intolerant (...). 2010-019500-23 / MPD-RC111. Edited by CONSORZIO MARIO NEGRI SUD. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019500-23, updated on 2/15/2012, checked on 11/24/2025.</i>	A1
113	2009-011884-35	<i>Sorafenib alone or in combination with everolimus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. A randomized multicenter phase II trial. 2009-011884-35 / SAKK 77/08 and SASL 29. Edited by Swiss group for clinical cancer research. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011884-35, updated on 12/19/2009, checked on 11/24/2025.</i>	A1
114	2009-012784-34	<i>STUDY OF HYDROXYUREA MECHANISMS OF ACTION ON LEUKOCYTE ACTIVATION IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE SYNDROMES. 2009-012784-34 / 384/09. Edited by POLI-CLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012784-34, updated on 7/8/2009, checked on 11/24/2025.</i>	A1
115	2012-001591-11	<i>Symptomatic treatment of pollen related allergic rhinoconjunctivitis and the relation with asthma with children in the General practice. 2012-001591-11 / 3.4.11.049. Edited by Erasmus MC. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001591-11, updated on 12/21/2012, checked on 11/24/2025.</i>	A1
116	2021-003514-39	<i>Testing E/I imbalance in autism with Bumetanide – a parallel group randomized waitlist-control trial in adolescents and adults. 2021-003514-39 / GNCbumet. Edited by Gillberg Neuropsychiatry Centre. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003514-39, updated on NA, checked on 11/24/2025.</i>	A1
117	2015-004717-25	<i>The benefit/risk profile of pegylated proline-Interferon alpha-2b (AOP2014) added to the best available strategy based on phlebotomies in low-risk patients with Polycythemia Vera (PV). The Low-PV r(...). 2015-004717-25 / Low-PV. Edited by FONDAZIONE PER LA RICERCA OSPEDALE MAGGIORE DI BERGAMO - FROM. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004717-25, updated on 7/8/2016, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
118	2010-022307-22	<i>The Bergen Psychosis Project 2. 2010-022307-22 / BergenPsychosisProject2. Edited by Haukeland University Hospital, Division of Psychiatry. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022307-22, updated on 4/14/2011, checked on 11/24/2025.</i>	A1
119	2010-018759-82	<i>The Effect of Postprandial Hyperglycemia on Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes. 2010-018759-82 / F3Z-EW-IOPT. Edited by Eli Lilly and Company. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018759-82, updated on 6/16/2010, checked on 11/24/2025.</i>	A1
120	2015-003674-32	<i>The effect of Telmisartan on inflammatory processes in the vascular wall of abdominal aortic aneurysms. 2015-003674-32 / 1.1:12-6-2015. Edited by Leiden University Medical Center. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003674-32, updated on 2/23/2016, checked on 11/24/2025.</i>	A1
121	2013-004885-32	<i>The impact of split dosing preparation on adenoma detection rate: a randomized, investigator-blind, controlled trial. 2013-004885-32 / 2013-004885-32. Edited by Ospedale Valduce. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004885-32, updated on 3/3/2015, checked on 11/24/2025.</i>	A1
122	2021-000134-34	<i>Time restricted Eating And Metformin (TEAM) in invasive breast cancer (IBC) or ductal carcinoma in situ (DCIS). A randomized, phase IIb, window of opportunity presurgical trial. 2021-000134-34 / TEAM(B115UCS2019). Edited by ENTE OSPEDALIERO OSPEDALI GALLIERA. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000134-34, updated on 5/24/2021, checked on 11/24/2025.</i>	A1
123	2017-000332-34	<i>Topical or oral antibiotics for children with acute otitis media presenting with ear discharge? 2017-000332-34 / NL-07051985. Edited by Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000332-34, updated on 8/23/2017, checked on 11/24/2025.</i>	A1
124	2018-002064-15	<i>Treatment of Perianal FIstulas in Crohn's Disease: Surgical closure vs Anti-TNF. 2018-002064-15 / 66176. Edited by Academic Medical Center. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002064-15, updated on 4/15/2019, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
125	2012-004795-19	<i>Utilisation of botulinum toxin type A on masticatory muscle hyperactivity in CP - a randomized, controlled study. 2012-004795-19 / 120824001. Edited by Folktandvården Västra Götaland. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004795-19, updated on 3/12/2013, checked on 11/24/2025.</i>	A1
126	2013-002928-16	<i>Vitamin D and nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants. 2013-002928-16 / 811700. Edited by F.Schreuder. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002928-16, updated on 12/24/2013, checked on 11/24/2025.</i>	A1
127	2016-000992-26	<i>Volatile Anesthetic Protection Of Renal transplants 2. 2016-000992-26 / VAPOR002. Edited by University Medical Center Groningen. Available online at https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000992-26, updated on 6/29/2016, checked on 11/24/2025.</i>	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-47 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-47 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Tabelle 4-47 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TN-10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <p>Bewertung von Teplizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verzögerung oder Verhinderung von T1D bei autoantikörperpositiven, nicht-diabetischen Verwandten von Patienten mit T1D.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Behandlung mit Teplizumab im Vergleich zu Placebo in Bezug auf C-Peptid-Reaktionen auf orale Glukose, die aus zeitgesteuerten Sammlungen während longitudinaler Tests gewonnen wurden. • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Teplizumab im Vergleich zu Placebo. • Bewertung der Auswirkungen der Behandlung mit Teplizumab auf mechanistische Endpunkte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie mit 2 Studienarmen und 1:1-Zuteilungsverhältnis</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und Alter zum Zeitpunkt der Rekrutierung (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	<p>Das originale Protokoll wurde insgesamt viermal wie folgt geändert:</p> <p><u>Amendment 1, 22.06.2010</u></p> <p>Hinzufügung von Formulierungen zur Einbeziehung der Verantwortlichkeiten des Research Ethics Board gemäß internationalen Standorten</p> <p><u>Amendment 2, 25.06.2012</u></p> <p>Entfernung des Abschnitts 3.9.1 Gestaffelte Einschreibung</p> <p><u>Amendment 3, 17.09.2012</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung des standardisierten Akronyms T1D im gesamten Protokoll zur Vereinheitlichung • Abschnitt 2.3.4 – Aufnahme aktualisierter Daten zu unerwünschten Ereignissen und Ergebnissen aus der Studie ABATE • Abschnitt 2.3.5 – Aufnahme aktualisierter Informationen zu Studienergebnissen der Studie DELAY • Abschnitt 2.3.6 – Aufnahme aktualisierter Informationen zu Studienergebnissen der Studie Protégé • Abschnitt 2.3.7 – Aufnahme aktualisierter Informationen zu Studienabschluss der Studie Protégé Encore • Abschnitt 3.3.1 – Überarbeitung der Alterskriterien zur Klarstellung der Einschreibung der Patienten aus der Studie TN-01, die jünger als 45 alt zum Zeitpunkt der Rekrutierung waren, aber in der Studie TN-10 schon älter als 45 Jahre alt sein konnten • Abschnitt 3.3.1 – Hinzufügung von ZnT8-Autoantikörpern als einer von 2 Antikörpern, die für die Eignung erforderlich sind • Abschnitt 3.3.1 – Hinzufügung der Aussage, dass die klinische Vorgeschichte des Patienten in Bezug auf T1D von der Zulassungskommission überprüft werden kann, um die Eignung für die Studie zu bestimmen • Abschnitt 5.2 – Hinzufügung von IgM und Epstein-Barr-Visus nukleäres Antigen, um aktuelle Überwachungsverfahren für mögliche Infektionen widerzuspiegeln • Abschnitt 7.2.1 – Hinzufügung der Eosinophilie als mögliche Nebenwirkung der Arzneimitteltherapie, um mit der neuen Prüfarztbroschüre vom 22.12.2011 übereinzustimmen • Abschnitt 7.2.5 – Hinzufügung der Formulierung bezüglich Herpesvirusinfektionen, um mit der neuen Prüfarztbroschüre vom 22.12.2011 übereinzustimmen • Abschnitt 8.4 – Änderung des Einschreibungszeitraums, der Studiendauer und der Stichprobengröße • Anhang 2, Bewertungsplan - Geringfügige Formulierungsveränderungen und Aufnahme überarbeiteter Epstein-Barr-Virus-Überwachungsverfahren sowie Überarbeitung der Fußnoten, um die Einbeziehung

		<p>überarbeiteter Epstein-Barr-Virus-Überwachungsverfahren widerzuspiegeln</p> <p><u>Amendment 4, 25.06.2014</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zielstichprobengröße wurde reduziert von 144 auf 71 Patienten aufgrund der langsameren als erwartenden Aufnahme in die Studie. Es erfolgte die Annahme, dass die Aufnahme 6 Jahre dauert. Die Studie würde 6 bis 10 Jahre dauern, abhängig von der Rate der Aufnahme und der Anzahl der Patienten, die T1D entwickeln. • Abschnitt 3.3.1 – Änderung der Einschlusskriterien für die Studie in Bezug auf OGTT-Anforderungen. Es wurde angegeben, dass Patienten unter 18 Jahren vor der Aufnahme einen abnormalen OGTT und Patienten ab 18 Jahren 2 aufeinanderfolgende abnormale OGTT aufweisen müssen. • Abschnitt 3.3.2 – Änderung der Ausschlusskriterien bzw. Hinzufügung der Ausschlusskriterien für Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase > 1,5 x ULN, Hinzufügung von Formulierungen, um Patienten mit Gilbert-Syndrom zuzulassen, sofern keine anderen Ursachen für Hyperbilirubinämie vorliegen • Abschnitt 3.9.1 – Anpassung des Abschnitts, um zusätzlich Änderungen der Stichprobengröße, des Ansammlungszeitraums und der Studiendauer zu erläutern • Abschnitt 4.2 – Weitere Erläuterungen zu den bei der Visite 1 geplanten Prozeduren in Hinsicht auf die geänderten OGTT-Kriterien (siehe Änderung des Abschnitts 3.3.1) • Abschnitt 4.3 – Weitere Erläuterungen zu den bei der Visite 1 geplanten Prozeduren in Hinsicht auf die geänderten OGTT-Kriterien (siehe Änderung des Abschnitts 3.3.1) • Abschnitt 4.5.1 – Weitere Erläuterungen zur Arzneimittelverabreichung und Dosierungsberechnungen • Abschnitt 4.5.2 – Weitere Erläuterungen zu den Kriterien für das Absetzen von Arzneimitteln bei Patienten mit Gilbert-Syndrom • Abschnitt 4.5.3 – Hinzufügung der weiteren Auswertungen nach Absetzen von Infusionen bei Patienten mit Gilbert-Syndrom • Abschnitt 4.6 – Hinzufügung der Informationen zum Gilbert-Syndrom und zum Studienabbruch • Abschnitt 5.2 – Hinzufügung der Angaben zur Anforderung von Leberfunktionstests für Patienten mit Gilbert-Syndrom • Abschnitt 7.3 – Hinzufügung der Erläuterungen zu den Anforderungen an Schwangerschaftstests, einschließlich der Formulierung, dass diese nur für Frauen im gebärfähigen Alter gelten
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 8.3 – Hinzufügung der Erläuterungen zu sekundären Ergebnissen und Analysen • Abschnitt 8.4 – Anpassung des Abschnitts in Hinsicht auf Änderungen der Aussagekraft der Studie und der Stichprobengröße • Abschnitt 8.5 – Anpassung des Abschnitts in Hinsicht auf Änderungen im interim Überwachungsplan • Abschnitt 9.4 – Anpassung des Abschnitts in Hinsicht auf aktuelle Verfahren für Datenaustausch, -speicherung und -sicherheit • Anhang 2 – Überarbeitung des Anhangs in Hinsicht auf Änderungen der Aufnahmekriterien für Patienten unter 18 Jahren bzw. im Zusammenhang mit der Aufhebung der Anforderung eines bestätigten abnormalen OGTT
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p data-bbox="754 891 959 920"><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer der Studie TN-01 und somit Verwandte von Patienten^b mit T1D • Alter zwischen 1 und 45 Jahren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie TN-01 und älter als 8 Jahre alt zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Studie TN-10 • Bereitschaft des Patienten (oder des Elternteils oder der Erziehungsberechtigten bei Minderjährigen), eine Einverständniserklärung zu unterschreiben • Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung jünger als 18 Jahre alt waren, mussten innerhalb von 7 Wochen (52 Tagen) nach der <i>Baseline</i> (Visite 0) einen von TrialNet durchgeführten OGTT mit dem Nachweis einer abnormalen Glukosetoleranz^c aufweisen • Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung mindestens oder älter als 18 Jahre alt waren, mussten 2 aufeinanderfolgende von TrialNet durchgeführte OGTT mit Nachweis einer abnormalen Glukosetoleranz^c aufweisen, wobei der letzte davon innerhalb von 7 Wochen (52 Tagen) nach der <i>Baseline</i> (Visite 0) durchgeführt werden musste • Mindestens 2 diabetesassoziierte Autoantikörper, deren Vorhandensein bei 2 Messungen bestätigt wurde. Die Bestätigung musste nicht dieselben 2 Autoantikörper betreffen. Die zweite Messung musste innerhalb von 6 Monaten vor der Verabreichung des Studienmedikaments erfolgen, musste aber nicht dieselben

		<p>2 Autoantikörper wie bei der ersten Messung beinhalten. Die bestätigenden Autoantikörper sind GAD65A, ICA512, mIAA, ZnT8A und/oder ICA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestgewicht von 26 kg zum Zeitpunkt der Randomisierung • Frauen im gebärfähigen Alter mussten bei der Visite 0 ein negatives Schwangerschaftstestergebnis aufweisen und sich bereit erklären, eine Schwangerschaft für mindestens 1 Jahr ab Randomisierung zu vermeiden • Männer mussten sich bereit erklären, eine Schwangerschaft bei allen Partnern für mindestens 1 Jahr ab Randomisierung zu vermeiden • Patienten mussten sich bereit erklären und medizinisch vertretbar sein, die Lebendimpfstoffimpfungen für 1 Jahr nach der Behandlung zu verschieben • Patienten mussten sich bereit erklären, während der Studie auf andere experimentelle Behandlungen zu verzichten <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten ≥ 18 Jahre alt: Diabetes oder ein OGTT-Screeningtest mit folgenden Werten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nüchtern-Plasmaglukose ≥ 126 mg/dl, oder ○ 2-Stunden-Plasmaglukose ≥ 200 mg/dl • Bei Patienten < 18 Jahre alt: Diabetes oder zufälliger Screening-Glukosetest mit dem Wert ≥ 200 mg/dl • Lymphopenie (< 1.000 Lymphozyten/μl) • Neutropenie (< 1.500 polymorphkernige Neutrophile/μl) • Thrombozytopenie (< 150.000 Thrombozyten/μl) • Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) • Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase $> 1,5$ x ULN • Gesamtbilirubin $> 1,5$ x ULN, mit Ausnahme von Personen mit der Diagnose Gilbert-Syndrom, die möglicherweise infrage kamen, sofern bei ihnen keine anderen Ursachen vorlagen, die zu Hyperbilirubinämie führten • International normalized ratio $> 0,1$ über dem ULN im Labor des Studienzentrums • Chronische aktive Infektion außer lokalisierten Hautinfektionen • Positiver Tuberkulin-Hauttest • Impfung mit einem lebenden Virus innerhalb von 8 Wochen nach Randomisierung • Impfung mit einem abgetöteten Virus innerhalb von 4 Wochen nach Randomisierung • Vorgeschichte von infektiöser Mononukleose innerhalb von 3 Monaten vor der Rekrutierung
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Labornachweis oder klinischer Nachweis einer akuten Infektion mit Epstein-Barr-Virus oder Zytomegalievirus • Serologischer Nachweis einer aktuellen oder früheren Humanes Immundefizienz-Virus-, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion • Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die beabsichtigten, während der Teilnahme an der Studie schwanger zu werden • Chronische Einnahme von Steroiden oder anderen Immunsuppressiva • Vorgeschichte von Asthma oder atopischer Erkrankung, die eine chronische Behandlung erfordert • Unbehandelte Hypothyreose oder aktive Basedow-Krankheit bei Randomisierung • Derzeitige Einnahme von nichtinsulinhaltigen Arzneimitteln, die die Blutzuckerkontrolle beeinflussen • Frühere OKT[®]3- oder andere Anti-CD3-Behandlung • Verabreichung eines monoklonalen Antikörpers innerhalb eines Jahres vor der Randomisierung • Teilnahme an jeglicher Art von klinischer Arzneimittel- oder Impfstoffstudie innerhalb der 12 Wochen vor der Randomisierung • Jeglicher Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Durchführung der Studie oder die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen würde
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 200 Zentren in den USA durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	<p>Teplizumab im Teplizumab-Arm oder Kochsalzlösung im Kontrollarm wurde als intravenöse Infusion über 14 Tage verabreicht. Die 14-tägige Behandlung musste innerhalb von 7 Wochen nach dem bestätigenden OGTT beginnen, außer im Fall einer zwischenzeitlichen Erkrankung.</p> <p><u>Teplizumab-Arm:</u> Teplizumab wurde intravenös in einer Dosis von 51 µg/m² an Tag 0, in einer Dosis von 103 µg/m² an Tag 1, in einer Dosis von 207 µg/m² an Tag 2, in einer Dosis von 413 µg/m² an Tag 3 und in einer Dosis von 826 µg/m² an den Tagen 4-13 verabreicht. Die Gesamtdosis für die 14-tägige Behandlung betrug ca. 9.034 µg/m². Bei Patienten mit einem Gewicht von 70 kg und einer Körperoberfläche von 1,92 m² wurde mit diesem Dosierungsschema ca. 18 mg Teplizumab verabreicht.</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Eine 14-tägige Behandlung mit ausschließlich intravenös verabreichtem Placebo (Kochsalzlösung) an den Tagen 0-13.</p> <p>Teplizumab oder Kochsalzlösung wurde über mindestens 30 Minuten in der Forschungseinrichtung oder im Krankenhaus intravenös verabreicht. Die Infusion sollte jeden Tag zur gleichen Zeit +/- 4 Stunden verabreicht werden. Die Vitalfunktionen wurden 2 Stunden nach jeder Infusion</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		überwacht. Die Patienten konnten die Forschungseinrichtung oder Krankenhaus jeden Tag nach Abschluss der 2-stündigen Überwachung nach der Infusion verlassen, sofern sie sich im Umkreis von etwa 1 Stunde Fahrzeit vom Behandlungszentrum aufhielten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <p>Zeit bis zum klinisch manifesten T1D</p> <p>Der T1D musste so bald wie möglich durch einen der folgenden Kriterien bei 2 Gelegenheiten, die aber nicht weniger als einen Tag auseinander durchgeführt wurden, bestätigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1D-Symptome (Polyurie, Polydipsie und unerklärlicher Gewichtsverlust) und zufällige (d.h. unabhängig von der Zeit seit der letzten Mahlzeit) Plasmaglukosekonzentration von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) • Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l); nüchtern wurde als kein Kalorienzufuhr für mindestens 8 Stunden definiert • 2-Stunden-Plasmaglukose von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l); der Test sollte mit einer Glukosebelastung durchgeführt werden, die dem Äquivalent von 1,75 g/kg Körpergewicht entspricht, bis maximal 75 g in Wasser aufgelöster, wasserfreier Glukose <p>Bevorzugt, sollte zumindest einer der beiden Tests einen OGTT beinhalten. Die identifizierten Patienten wurden als T1D bestätigt, wenn die Glukosewerte für diese Bestimmung in einem TrialNet-Labor im Rahmen eines OGTT ermittelt wurden. Patienten, bei denen die Diagnose T1D aufgrund von Symptomen und einem Gelegenheitsglukosewert von > 200 mg/dl oder aufgrund anderer Kriterien als den oben genannten diagnostiziert wurden, wurden vom TrialNet Diabetes Adjudication Committee beurteilt.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • C-Peptid-Reaktionen auf orale Glukose, die aus zeitgesteuerten Sammlungen während longitudinaler Tests gewonnen wurden • Sicherheit und Verträglichkeit von Teplizumab im Vergleich zu Placebo • Auswirkungen der Behandlung mit Teplizumab auf mechanistische Ergebnisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten Änderungen der Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Anwendung der Einschlusskriterien für diese Studie auf die Daten der früheren Studie TN-01 wurden die HR für die 3 in Frage kommenden Strata geschätzt: 1) Patienten im Alter 8-17 mit einem bestätigten abnormalen

		<p>OGTT, 2) Patienten im Alter 8-17 mit einem nicht bestätigten abnormalen OGTT und 3) Patienten ≥ 18 Jahre alt mit einem bestätigten abnormalen OGTT. Die Annahmen beinhalteten ein konstantes Risiko über die Zeit und eine 25 %ige Wahrscheinlichkeit, der Teilnahme zuzustimmen. Für die Patienten, die in der Studie TN-01 nie einen bestätigenden OGTT erhielten, wurde angenommen, dass sie in gleichen Anteilen in Strata 1 und 2 in dieser Studie, wie in der Studie TN-01 aufgeteilt sind. Die HR für T1D dieser gruppierten Strata wurden durch den gewichteten Durchschnitt der HR aus der Studie TN-01 bestimmt. Zur Ableitung der Risikorate für die Strata 1 und 2 wurden für die Altersgruppe 8-17 somit 3 Gruppen gewichtet: a) Abnormaler OGTT bestätigt (HR = 0,1771 und Rekrutierungsrate von 14,6 (35 % nach Größe)); b) Abnormaler OGTT, aber kein Bestätigungstest (HR = 0,3370 und Rekrutierungsrate von 14,1 (33 % nach Größe)); c) Abnormaler OGTT gefolgt von normalem OGTT (HR = 0,1222 und Rekrutierungsrate von 13,5 % (32 % nach Größe). Ähnlicherweise wurden auch die Rekrutierungsraten für die Strata 1 und 2 (22,0 und 20,3) ermittelt. Geschätzte Risikorate betragen 0,231, 0,194 und 0,164 für die Strata 1, 2 und 3.</p> <p>Um eine statistische Aussagekraft von 80 % für einen einseitigen Wald-Test mit dem Signifikanzniveau von 0,025 und die Effektgröße von 60 % zu erreichen, mussten genügend Patienten aufgenommen und nachbeobachtet werden um 40 Patienten mit Beginn von T1D beobachten zu können. Die Ereignisstichprobengröße von 40 Patienten spiegelt die Kombination aus der Studienstichprobengröße und dem Nachbeobachtungsumfang wider, bei dem der primäre Hypothesentest mit fester Stichprobe durchgeführt werden kann. Obwohl gruppensequenzielle Tests verwendet wurden, behält die Methode von Lan und DeMets die Aussagekraft bei und kontrolliert gleichzeitig den Typ-1-Fehler, der zur Bestimmung der festen Stichprobengröße verwendet wurde.</p> <p>Patienten unter 18 Jahren wurden vor der ersten Infusion einem OGTT unterzogen. Die Ergebnisse dieses OGTT wurden in die Analyse der primären Ergebnisvariablen einbezogen, jedoch nicht zur Bestimmung der Eignung für die Studie verwendet. Die Stichprobengröße und -dauer der Studie sind bei der Festlegung der Ereignisstichprobengröße variabel. Sofern keine Sicherheitsbedenken bestehen und keine Abbruchregeln gelten, sollte die Abschlussrekrutierung erst erfolgen, wenn genügend Patienten rekrutiert wurden, sodass Prognosen (basierend auf den beobachteten T1D-Raten und dem tatsächlichen Rekrutierungsmuster) darauf hinweisen, dass innerhalb eines angemessenen Nachbeobachtungszeitraums die Ereignisstichprobengröße erreicht wurde. Die Annahme einer konstanten Ausfallrate wurde beibehalten, um die anfängliche Prognose zu berechnen. Die projizierte jährliche Rekrutierung betrug 5,5, 5,1 und 1,6 für die Strata 1, 2 und 3. Unter Berücksichtigung einer jährlichen Abbruchrate von 5 %</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und der etwa 3 Dutzend bereits eingeschriebenen Patienten, mussten in der Studie insgesamt 71 Patienten in 3 Jahren rekrutiert werden und alle eingeschriebenen Patienten weitere 4 Jahre nach dem letzten eingeschriebenen Patienten weiterbeobachtet werden, um eine statistische Aussagekraft von 80 % zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Während der Studie wurden in regelmäßigen Abständen Zwischenanalysen durchgeführt und vom TrialNet Data and Safety Monitoring Board zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit überprüft. Die primäre Endpunktanalyse wurde verwendet, um den Nachweis eines Behandlungsgruppeneffekts in den Zwischenanalysen zu bewerten. Der Wald-Test aus dem Cox-Modell wurde in einen Z-Score umgewandelt, wobei negative Werte eine Risikoreduktion im Teplizumab-Arm anzeigten. Wenn eine gruppensequenzielle Abbruchgrenze überschritten wurde, konnte das Monitoring Board die Studie vorzeitig beenden. Es wurde eine Ausgabefunktion von Lan und DeMets mit einer O'Brien-Fleming-Grenze verwendet, um eine Typ-I-Fehlerwahrscheinlichkeit für primäre Endpunktanalysen zu schützen und die Bedeutung der Zwischenanalysen während der Studie regelmäßig zu bewerten. Das Monitoring Board wurde auch informiert, wenn es einen ernsthaften Mangel an Beweisen für einen Behandlungseffekt gab, wobei die Grenzen für die Abschätzung der Publikation von Lachin entnommen wurden.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einwilligung • Rücktritt des Patienten • Rückzug durch den Prüfarzt • Vorübergehende Krankheit oder Ereignis, das weitere Visite am Studienort oder die Möglichkeit zur Beurteilung der Krankheit verhindert <p>Es wurden alle angemessenen Anstrengungen unternommen, um eine letzte Visite mit dem Patienten durchzuführen. Falls zutreffend, wurden Patienten klinisch weiterbeobachtet, bis alle UE abgeklungen sind.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Das TrialNet Coordinating Center generierte die Randomisierungszahlen und -tabellen.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden zufällig in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 dem Teplizumab-Arm oder Kontrollarm randomisiert. Die Randomisierungsmethode wurde nach TrialNet-Studienstandort stratifiziert und danach, ob der Patient jünger als 18 Jahre oder älter als 18 Jahre war. Dieser Ansatz stellte sicher, dass der Studienstandort kein potenzieller Störfaktor war. Das TrialNet Coordinating Center generierte die Randomisierungszahlen und -tabellen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das TrialNet Coordinating Center generierte die Randomisierungszahlen und -tabellen. Die Studienintervention erfolgte verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem Patienten schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet haben, die Screening-Visite abgeschlossen haben, vom Prüfarzt anhand der Ein- und Ausschlusskriterien als für die Teilnahme geeignet beurteilt wurden, wurden sie zufällig in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 dem Teplizumab-Arm oder Kontrollarm zugeordnet. Das TrialNet Coordinating Center generierte die Randomisierungszahlen und -tabellen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja (Patienten waren verblindet) b) Ja (diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren verblindet) c) Ja (diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf Grundlage der ITT-Population (alle randomisierten Patienten) durchgeführt. <u>Primärer Endpunkt</u> Die kumulative Inzidenz des Auftretens des T1D im Laufe der Zeit seit der Randomisierung wurde innerhalb jeder Behandlungsgruppe mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt (Anteil der diabetesfreien Überlebenden als Funktion der Zeit). Der Unterschied zwischen den Gruppen in den kumulativen Inzidenzkurven und die damit verbundenen Risikofunktionen wurden einseitig auf dem Niveau von 0,025 getestet, wobei das Cox-Regressionsmodell mit diskreten Zeitintervallen in den 6-Monats-OGTT-Intervallen verwendet wird. Das Risikoverhältnis des Auftretens des Diabetes zwischen den Behandlungsarmen wurde anhand des Cox-Regressionsmodells geschätzt. Mithilfe eines Step-up-Verfahrens wurden zusätzliche Kovariaten getestet und nur dann in das Modell aufgenommen, wenn sie die Log-Likelihood auf dem Niveau von 0,10 (zweiseitig) verbesserten. Dies wurde unter Einbeziehung der Behandlungszuweisungsvariable erreicht, aber

		<p>Ein-/Ausschluss der Kovariaten ist völlig unabhängig von der Auswirkung der Behandlungsvariable auf das Modell. Die Kovariaten, die für den Einschluss getestet werden sollten, waren: Geschlecht, BMI, HbA1c, HLA (DR3/4 vs. andere), C-Peptid-Wert zu <i>Baseline</i> (nüchtern, Spitzenwert, AUC), OGTT zu <i>Baseline</i> (nüchtern, 2 Stunden, AUC), Autoantikörperpräsenz (mIAA, GADA, IA2A, ZnT8) bei Studienbeginn. Der Wald-Test, der mit der Behandlungsvariable im vollständigen, angepassten Modell verknüpft war, wurde für den im vorherigen Absatz beschriebenen Test der Behandlungswirkung verwendet. Daher war die Anpassung des Signifikanzniveaus wie bei Mehrfachtests unnötig.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Die 2-Stunden-C-Peptid-AUC-Fläche wurde mithilfe der Trapezregel über den 2-Stunden-Zeitraum (0, 30, 60, 90 und 120 Minuten) berechnet. Die AUC-Berechnung basierte auf den verfügbaren Zeitpunkten des OGTT. Der Ausgangswert wurde als Zeitpunkt 0 definiert und der 10-Minuten-Zeitpunkt wurde bei der Berechnung der AUC nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse wurden in ng/ml erfasst und durch Multiplikation der erhaltenen Werte mit 0,031 in nmol/l umgewandelt. Ergebnisse, die als unter der unteren Nachweisgrenze liegend berichtet wurden, wurden für diese Zeitpunkte des OGTT als 0 imputiert. Es wurden individuelle Konzentrations-Zeit-Daten des C-Peptids aufgelistet und AUC-Daten sowie entsprechende Änderungen vom Ausgangswert wurden nach Behandlungs- und Beobachtungszeitfenster aufgelistet und zusammengefasst. Darüber hinaus wurden Zusammenfassungen nach Behandlung über die Zeit hinweg bereitgestellt, aufgeschlüsselt danach, ob bei den Patienten T1D diagnostiziert wurde oder nicht. Die Daten wurden weiter nach der Zeit bis zum Auftreten von T1D in den 3- und 6-Monats-Intervallen zusammengefasst. Die Zeitverläufe des C-Peptids wurden über die Zeit nach Behandlung und Diagnose von T1D (ja/nein) dargestellt. Bei der Analyse wurden die C-Peptid-AUC-Werte in $\ln(AUC + 1)$ umgewandelt, wie dies in anderen Studien üblicherweise getan wurde. Wenn mehrere OGTT innerhalb eines bestimmten Zeitfensters durchgeführt wurden, wurde der Mittelwert innerhalb des Fensters verwendet. Um Veränderungen im Zeitverlauf zu beurteilen, wurde die C-Peptid-AUC zwischen den Studienarmen mithilfe von MMRM über 2 Jahre nach der Randomisierung verglichen. Das Modell umfasste Behandlung, Zeitfenster, T1D-Status (diagnostiziert vs. nicht diagnostiziert), Behandlung*Zeit und Behandlung*T1D-Status sowie C-Peptid-Wert zu <i>Baseline</i> als Kovariate. Die mittleren C-Peptid-Konzentrationen und die jeweiligen Veränderungen vom <i>Baseline</i>-Wert wurden im Zeitverlauf nach Behandlung für alle Patienten und dann auch für die 4 Subgruppen (Anti-ZnT8-Antikörperstatus, HLA-Typen [DR3 und DR4], C-Peptid vor der Behandlung [$<$ Median und \geq Median]) dargestellt. Darüber hinaus wurden auch die LS Mean aus dem MMRM dargestellt.</p> <p>Pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten (gesammelt bei den Visiten zu Beginn (Tag 0), Tag 10,</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tag 11, Tag 12 und Tag 13) und die Anti-Teplizumab-Antikörper-Werte (gesammelt bei Screening- und 3-Monats-Besuchen) wurden nach Zeitpunkt unter Verwendung deskriptiver Statistiken tabellarisch dargestellt und aufgelistet. Die Arzneimittelkonzentrationen der einzelnen Patienten nach Zeitpunkt wurden ebenfalls zusammengefasst und grafisch dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Subgruppenanalysen wurden für den primären Wirksamkeitsendpunkt durchgeführt. Die Analysen umfassen deskriptive Statistiken, grafische Darstellung der geschätzten Behandlungseffekt mit 95%-KI in einem Forest-Plot und einen statistischen Test auf Interaktion.</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) • Geschlecht (Männlich vs. weiblich) • BMI (< Median vs. ≥ Median) • Autoantikörper: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-GAD65 (Negativ vs. positiv) ○ mIAA (Negativ vs. positiv) ○ Anti-IA-2 (Negativ vs. positiv) ○ ICA (Negativ vs. positiv) ○ Anti-ZnT8 (Negativ vs. positiv) • HLA-DR3 (Vorhanden vs. nicht vorhanden) • HLA-DR4 (Vorhanden vs. nicht vorhanden) • Glukosespiegel (< Median vs. ≥ Median) • C-Peptid-Spiegel (< Median vs. ≥ Median)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Anzahl aller randomisierten Patienten: n = 76</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teplizumab-Arm: n = 44 • Kontrollarm: n = 32 <p>Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: n = 76</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teplizumab-Arm: n = 44 • Kontrollarm: n = 32 <p>Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: Teplizumab-Arm: n = 44; Kontrollarm: n = 32 • Sicherheit: Teplizumab-Arm: n = 44; Kontrollarm: n = 32

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Teplizumab-Arm: n = 3 <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lost to Follow-Up</i>: n = 0 • Andere: n = 3 Kontrollarm: n = 3 <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lost to Follow-Up</i>: n = 1 • Andere: n = 2
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 18.07.2011 in die Studie eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 839 Tage (ca. 27,5 Monate) im Teplizumab-Arm und 543 Tage (ca. 17,8 Monate) im Kontrollarm.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

a: nach CONSORT 2010.

b: Der Patient mit T1D wurde als eine Person definiert, bei der T1D vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert wurde und innerhalb von 1 Jahr nach der Diagnose mit einer Insulintherapie begonnen hat. Die potenziellen TN-10 Studienteilnehmer, deren Verwandte von ihrem Arzt als T1D eingestuft wurden, diese Definition jedoch nicht erfüllten, wurden an das TrialNet Eligibility Committee verwiesen und wurden für die Aufnahme in die Studie TN-01 berücksichtigt.

c: Abnormale Glukosetoleranz wurde durch Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 110 - < 126 mg/dl oder 2-Stunden-Plasmaglukose von ≥ 140 - < 200 mg/dl oder durch 30-, 60- oder 90-Minuten-Wert bei OGTT ≥ 200 mg/dl definiert.

AUC: Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve*); GAD65A: Glutamat-Decarboxylase-65-Antikörper; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HLA: Humanes Leukozytenantigen (*Human Leukocyte Antigen*); HR: *Hazard Ratio*; IA-2A: Insulinoma-assoziiertes Antigen-2-Antikörper; ICA: Inselzell-Antikörper (*Islet Cell Antibodies*); Ig: Immunglobulin; ITT: *Intention-to-Treat*; mIAA: Mikro-Insulin-Autoantikörper (*Micro-Insulin Autoantibodies*); MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures*; MW: Mittelwert; OGTT: Oraler Glukosetoleranztest; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*); SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); T1D: Typ-1-Diabetes; ULN: Obere Normalgrenze (*Upper Limit of Normal*); ZnT8A: Zink-Transporter-8-Antikörper

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

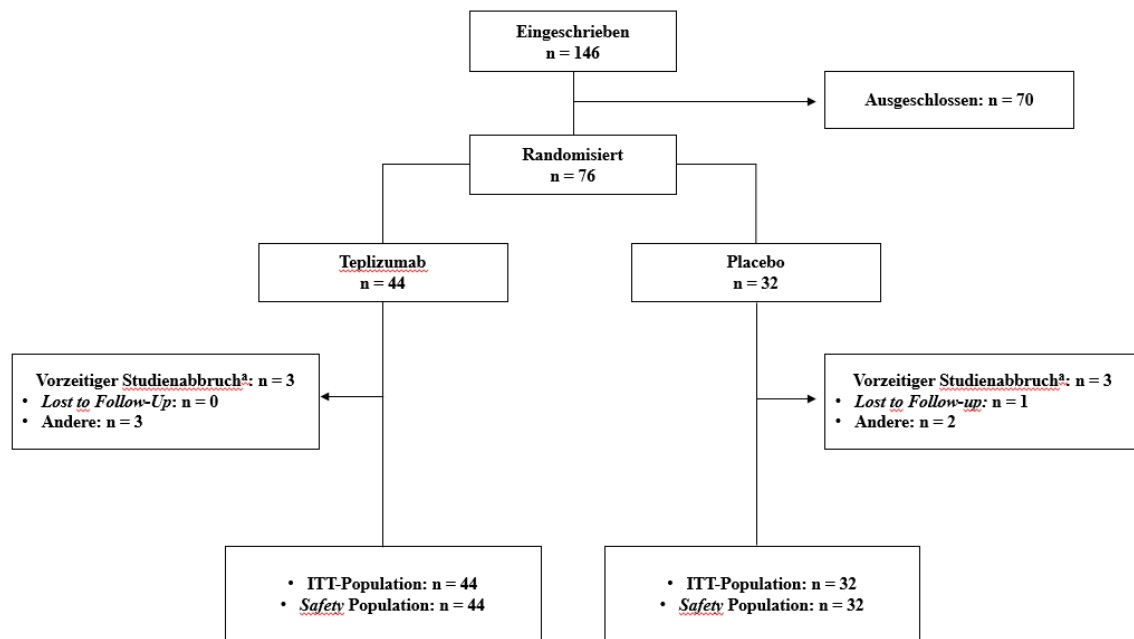


Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie TN-10

a: Unter den 6 Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, haben 3 Patienten den primären Endpunkt (T1D/Diagnose) erreicht und haben daher die Studie beendet.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-48 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: TN-10

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report [44]	CSR
Statistical Analysis Plan [45]	SAP
Clinical Study Protocol [43]	CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie TN-10 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-II-Studie mit 2 Studienarmen und 1:1-Zuteilungsverhältnis.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentral durch das TrialNet Coordinating Center.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation (Teplizumab oder Placebo) im gesamten Studienverlauf verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation (Teplizumab oder Placebo) im gesamten Studienverlauf verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es bestehen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Zeit bis zur Diagnose eines klinisch manifesten T1D****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: C-Peptid**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisstgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisstgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisstgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial

für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
