

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

Addendum zum Projekt A26-11
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-73

Version: 1.0

Stand: 10.07.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2284

DOI: 10.60584/A26-73

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, Stadium 2, ≥ 8 Jahre) – Addendum zum Projekt A26-11

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.06.2026

Interne Projektnummer

A26-73

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-73>

Anschrift des Herausgebers

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

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

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, Stadium 2, ≥ 8 Jahre); Addendum zum Projekt A26-11 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-73>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna Stahl-Pehe
- Moritz Felsch
- Lisa Junge
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ereigniszeitanalysen	2
2.2 Weitere Auswertungen zu Lymphopenien.....	3
2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen	4
2.3.1 Verzerrungspotenzial	4
2.3.2 Ergebnisse.....	4
2.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	7
2.5 Zusammenfassung.....	9
3 Literatur	12
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie TN-10	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo.....	5
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Teplizumab vs. beobachtendes Abwarten	8
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	9
Tabelle 4: Teplizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs in der Studie TN-10	13
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs in der Studie TN-10	13
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) in der Studie TN-10	14
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) in der Studie TN-10	14
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) in der Studie TN-10	15
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Lymphopenie (PT, schwere UEs) in der Studie TN-10	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.06.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-11 (Teplizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) [2] vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit anhand von Ereigniszeitanalysen
- Daten zu unerwünschten Ereignissen (UEs), schwerwiegenden UEs (SUEs) und schweren UEs nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (insbesondere PT Lymphopenie; Patienten mit Infektionen während des Vorliegens einer Lymphopenie)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In der Nutzenbewertung A26-11 [1] wurde beschrieben, dass in der Studie TN-10 UEs von Studienbeginn bis zur Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 oder bis Studienende erhoben wurden und sich daraus aufgrund der häufigeren und früheren Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 Stadium 3 im Vergleichsarm deutliche Unterschiede in den Beobachtungszeiten ergeben. Im Dossier hat der pU zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ausschließlich Auswertungen zum relativen Risiko (RR) vorgelegt. Dies war außer für den Endpunkt Abbruch wegen UEs nicht sachgerecht, da das RR bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern allgemein nicht sinnvoll interpretierbar ist. Die vorgelegten Auswertungen zu UEs, schweren UEs und SUEs waren wegen der unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht geeignet, um spezifische UEs, spezifische schwere UEs und spezifische SUEs, die sich aus den Häufigkeiten ergeben, auszuwählen.

Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pU Ereigniszeitanalysen für verschiedene Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen vorgelegt. Darüber hinaus hat der pU weitere Auswertungen zu Lymphopenien vorgelegt. Die nachgereichten Daten werden nachfolgend bewertet.

2.1 Ereigniszeitanalysen

Die nachgereichten Ereigniszeitanalysen zu den UEs, SUEs sowie schweren UEs werden herangezogen. In der Dossierbewertung A26-11 waren die schweren UEs auf Basis des RR wegen der vorliegenden Effektgröße herangezogen worden. Grundsätzlich stellt in der vorliegenden Situation mit unterschiedlichen Beobachtungsdauern allerdings wie oben beschrieben das Hazard Ratio (HR) das adäquate Effektmaß dar.

Die nachgereichten Ereigniszeitanalysen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nach SOC und PT sind nicht vollständig, da der pU mit Ausnahme der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) nur Auswertungen zu den Endpunkten nachliefert, die im Dossier für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wurden. Zudem sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm nicht zur Bewertung geeignet, da kein geeignetes Verfahren zur Schätzung des HR (wie z. B. die Firth-Korrektur [4]) angewendet wurde. Nachfolgend werden behelfsmäßig RRs herangezogen, wenn keine Ereigniszeitanalysen vorliegen oder diese ungeeignet sind. Dies ist darin begründet, dass im Vergleich zur Nutzenbewertung A26-11 die mit dem Heranziehen von RRs verbundenen Risiken in dem vorliegenden Addendum anders gewichtet werden. Die Datensituation ist in der Studie TN-10 dadurch gekennzeichnet, dass entweder sehr große oder keine Effekte im RR vorliegen. Deshalb wird nun zum einen davon ausgegangen, dass bei großen Effekten im RR diese auch im HR zu sehen sind. Zum anderen wird nun davon ausgegangen, dass das Risiko, Effekte im HR zu übersehen, gering ist, wenn keine Effekte im RR vorliegen. Grundsätzlich sind Ereigniszeitanalysen dennoch zu bevorzugen. Als spezifische UEs,

spezifische schwere UEs und spezifische SUEs, die sich aus den Häufigkeiten ergeben, wurden Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) und schwere Lymphopenie (PT, schwere UEs [operationalisiert als Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3]) identifiziert (siehe Tabelle 1).

2.2 Weitere Auswertungen zu Lymphopenien

In der Studie TN-10 zeigte sich für die schweren UEs auf Basis des RR ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes für Teplizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Als schwere UEs traten maßgeblich Lymphopenien auf. Der pU hat mit seiner Stellungnahme [2] für den Endpunkt Lymphopenie (UEs) Angaben zum Genesungsstatus und zur Dauer des UE-Ereignisses vorgelegt. In der Studie TN-10 ist eine Lymphopenie jeglichen Schweregrads (UEs) im Interventionsarm vs. Kontrollarm bei 32 Patientinnen und Patienten (72,7 %) vs. 2 Patientinnen und Patienten (6,3 %) aufgetreten. Dabei handelt es sich überwiegend um schwere Lymphopenien (CTCAE-Grad ≥ 3), siehe Tabelle 1. Insgesamt wurde bei 1 Patientin oder Patienten im Interventionsarm das Auftreten von 2 Lymphopenie-Ereignissen festgestellt, für die keine Enddaten erfasst wurden. Für die übrigen Patientinnen und Patienten wurde eine vollständige Rückbildung bzw. eine in Rückgang befindliche Lymphopenie dokumentiert. Der pU beschreibt in seiner Stellungnahme, dass es sich bei diesem Endpunkt um eine vorübergehende Nebenwirkung handele und sich die Lymphozytenzahl in der Regel innerhalb weniger Tage wieder normalisiere. In der Studie TN-10 betrug die mediane Dauer 9 bzw. 8 Tage. Der pU verweist zudem auf die im EPAR dargestellte gepoolte Sicherheitsdatenbasis zu Teplizumab mit 1008 Patientinnen und Patienten [5], die im EPAR genannte Studie Protégé mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 3 [5] sowie eine Beobachtungsstudie mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 [6], um den reversiblen Verlauf der Lymphopenie-Ereignisse zu verdeutlichen. Für Patientinnen und Patienten ist jedoch insbesondere relevant, ob ein patientenrelevantes Ereignis überhaupt auftritt. Die Dauer des Ereignisses ist dem nachgeschaltet.

Der pU beschreibt weiterhin, dass kein Zusammenhang zwischen aufgetretenen Lymphopenien und Infektionen besteht. Er verweist dafür auf die Studie PROTECT mit Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 3. Zudem legt er mit seiner Stellungnahme Angaben zur Studie TN-10 vor, in der bei 2 (6,3 %) Patientinnen und Patienten im Teplizumab-Arm während dem Vorliegen einer Lymphopenie gleichzeitig Infektionen auftraten. In der vorliegenden Datensituation mit geringem Stichprobenumfang in der Studie TN-10 ist keine abschließende Aussage zum möglichen Zusammenhang zwischen Lymphopenien und Infektionen möglich.

2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.1 Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird für die nachgereichten Ergebnisse zu den Endpunkten UEs, schwere UEs und SUEs als hoch eingestuft. Grund dafür sind unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langen Nachbeobachtungsdauern.

2.3.2 Ergebnisse

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Teplizumab		Placebo		Teplizumab vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TN-10					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	44	n. e. 0 (0)	32	n. e. 0 (0)	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine geeigneten Daten vorhanden				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	44	k. A. 43 (97,7)	32	k. A. 22 (68,8)	–
SUEs	44	61,1 [61,1; n. b.] 7 (15,9)	32	n. e. 1 (3,1)	4,76 [0,57; 39,76]; 0,112
schwere UEs ^c	44	0,7 [0,1; n. b.] 26 (59,1)	32	n. e. [26,0; n. b.] 3 (9,4)	8,24 [2,48; 27,36]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	44	– 1 (2,3)	32	– 2 (6,3)	RR ^d : 0,36 [0,03; 3,99]; 0,408
Infektionen ^e (UEs)	44	27,2 [15,8; 42,5] 23 (52,3)	32	25,3 [16,9; n. b.] 8 (25,0)	1,43 [0,63; 3,24]; 0,390
Infektionen ^e (SUEs)	44	61,1 [61,1; n. b.] 4 (9,1)	32	n. e. 0 (0)	RR ^f : 6,66 [0,37; 118,40]; 0,092
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	44	57,8 [0,5; n. b.] 20 (45,5)	32	n. e. [44,8; n. b.] 3 (9,4)	6,52 [1,92; 22,09]; < 0,001
Lymphopenie (PT, schwere UEs ^c)	44	n. e. [0,1; n. b.] 21 (47,7)	32	n. e. 0 (0)	RR ^f : 31,53 [1,98; 502,04]; < 0,001
a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test					
b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.					
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 (CTCAE Version 3)					
d. Laut pU stammen die Ergebnisse aus einem logistischen Regressionsmodell.					
e. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
f. wegen fehlender Ereigniszeitanalysen ersatzweise herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1); eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [7])					

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Teplizumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Teplizumab		Placebo		Teplizumab vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Nachfolgend werden ausschließlich die Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen beschrieben. Zur Ergebnisbeschreibung der übrigen Endpunkte siehe Dossierbewertung A26-11.

Aufgrund der in der Dossierbewertung A26-11 beschriebenen Gründe können für alle hier dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen höheren Schaden, ausgesprochen werden.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Teplizumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infektionen (UEs), schwerwiegende Infektionen (SUEs)

Für die Endpunkte Infektionen (UEs) und schwerwiegende Infektionen (SUEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte jeweils nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Teplizumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Lymphopenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Lymphopenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Teplizumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

2.4 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von der Dossierbewertung A26-11 und den im Abschnitt 2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Teplizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Teplizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) oder Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1	49,5 vs. 24,9 HR: 0,41 [0,22; 0,78]; p = 0,007	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
SUEs	61,1 vs. n. e. HR: 4,76 [0,57; 39,76]; p = 0,112	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,7 vs. n. e. HR: 8,24 [2,48; 27,36]; HR: 0,12 [0,04; 0,40] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	2,3 % vs. 6,3 % RR: 0,36 [0,03; 3,99]; p = 0,408	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (UE)	27,2 vs. 25,3 HR: 1,43 [0,63; 3,24]; p = 0,390	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (SUE)	61,1 vs. n. e. RR ^e : 6,66 [0,37; 118,40]; p = 0,092	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)	57,8 vs. n. e. HR: 6,52 [1,92; 22,09]; HR: 0,15 [0,05; 0,52] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Lymphopenie (schweres UE)	n. e. vs. n. e. RR ^e : 31,53 [1,98; 502,04]; RR ^e : 0,03 [0,002; 0,51] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75; Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Teplizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Teplizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) oder Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.3 der Dossierbewertung A26-11 [1] d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. wegen fehlender Ereigniszeitanalysen ersatzweise herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1) HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Teplizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Lymphopenie (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Es ist unklar, inwieweit sich die gezeigte Verzögerung im Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität auswirkt, da zu diesen Endpunktkategorien keine Daten vorliegen. Zudem ist unklar, inwieweit der Langzeitverlauf der Erkrankung (insbesondere das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen) positiv beeinflusst wird.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

2.5 Zusammenfassung

Wie in der Dossierbewertung beschrieben, zeigt sich im Endpunkt Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 ein statistisch signifikanter Vorteil von Teplizumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, wobei sich eine Verzögerung des Auftretens von im Median

2 Jahren zeigt. Es ist jedoch unklar, ob die gezeigte Verzögerung der Krankheitsprogression mit weiteren Vorteilen für Patientinnen und Patienten einhergeht, wie der Verzögerung von Symptomen (z. B. Fatigue) sowie zeitweise verbesserter Lebensqualität (z. B. durch Verzicht auf Insulintherapie oder Ernährungsumstellungen), da dazu keine Daten erhoben wurden. Dies ist besonders vor dem Hintergrund der Gabe einer neuen Therapie zu sehen, die bei bislang unbehandelten Patientinnen und Patienten verabreicht wird und Nebenwirkungen aufweist. Nur durch eine Erhebung der Lebensqualität könnten auch mögliche negative Einflüsse von Teplizumab auf die Lebensqualität berücksichtigt werden (u. a. Auswirkungen von Nebenwirkungen). Zwar wurde in der mündlichen Anhörung [8] angemerkt, dass die Diabetesmanifestation mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht. Daten dazu, inwieweit sich die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten entwickelt, die bereits im Stadium 2 diagnostiziert werden und in Stadium 3 übergehen, liegen jedoch nicht vor – insbesondere nicht unter Behandlung mit Teplizumab.

Zudem wurde in der mündlichen Anhörung [8] diskutiert, inwieweit Komplikationen wie diabetische Ketoazidose durch die Gabe von Teplizumab verhindert werden könnten. Akute Komplikationen wie diabetische Ketoazidose und schwere Hyper- und Hypoglykämie sind grundsätzlich als sehr relevant einzuschätzen, jedoch liegen aus der Studie TN-10 keine geeigneten Ergebnisse zu diabetischer Ketoazidose und Hyper- oder Hypoglykämien vor. Dies liegt daran, dass die Erhebung für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten grundsätzlich endete, sobald der primäre Endpunkt, die Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1, erreicht war. Akute Komplikationen wurden nicht mehr zwangsläufig erhoben. In der mündlichen Anhörung wurde vom pU beschrieben, dass bis zum Erhebungsende keine diabetische Ketoazidose aufgetreten sei.

Unabhängig davon ist es grundsätzlich notwendig, mögliche Screeningeffekte, wie z. B. ein verringertes Auftreten von diabetischen Ketoazidosen bei Krankheitsmanifestation, von der Frage des Zusatznutzens von Teplizumab abzugrenzen. Entsprechend handelt es sich auch in der relevanten Studie in beiden Studienarmen um eine bereits in Stadium 2 diagnostizierte Population.

Ebenso ist weiterhin unklar, inwieweit durch die gezeigte Verzögerung des Übergangs von Typ 1 Diabetes im Stadium 2 zu Stadium 3 der Langzeitverlauf der Erkrankung (insbesondere das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen) positiv beeinflusst wird. Zwar wurde im Stellungnahmeverfahren auf Publikationen verwiesen, die beschreiben, dass eine Manifestation des Typ 1 Diabetes im jungen Erwachsenenalter verglichen mit einer Manifestation im Kindesalter mit einem geringeren Langzeitrisiko für Komplikationen einhergeht. Es fehlen jedoch weiterhin Daten, die zeigen, dass sich eine mediane Verzögerung von ca. 2 Jahren in einen verbesserten Langzeitverlauf übersetzt.

In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen wird neben den schweren UEs nun auch für das PT Lymphopenie sowie in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes jeweils ein höherer Schaden erheblichen bzw. beträchtlichen Ausmaßes abgeleitet. Da aufgrund fehlender Daten Unklarheiten über Effekte von Teplizumab auf die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bestehen, reichen die in der Kategorie Nebenwirkungen beobachteten negativen Effekte nicht aus, um in der vorliegenden Situation insgesamt einen geringeren Nutzen zu begründen.

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern somit die Aussage zum Zusatznutzen von Teplizumab aus der Dossierbewertung A26-11 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Teplizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A26-11 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Teplizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Kinder ab einem Alter von 8 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 ^b , zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3	beobachtendes Abwarten	- für Patientinnen und Patienten mit familiärer Vorbelastung: Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie^c) - für Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung: Zusatznutzen nicht belegt (keine relevante Studie^d)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA werden Personen betrachtet, bei denen (noch) kein klinisch manifester Diabetes mellitus Typ 1 vorliegt, die aber persistierende Autoantikörper in Verbindung mit einem Nüchternplasmaglukosespiegel zwischen 100 und 125 mg/dl oder mit einem HbA1c-Wert zwischen 5,7 % und 6,4 % aufweisen. Diese Personen werden gemäß den aktuellen Leitlinien dem Stadium 2 des Diabetes mellitus Typ 1 zugeordnet. Es wird davon ausgegangen, dass Personen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 in den Stadien 1 und 2 nicht insulinpflichtig sind. c. In die Studie TN-10 wurden nur Patientinnen und Patienten im Alter ab 8 bis maximal 49,5 Jahren eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten älter als 49,5 Jahre übertragen werden können. d. Die Fragestellung von Teplizumab im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bei Patientinnen und Patienten ohne familiäre Vorbelastung wurde in der Studie TN-10 nicht untersucht. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA1c: glykiertes Hämoglobin		

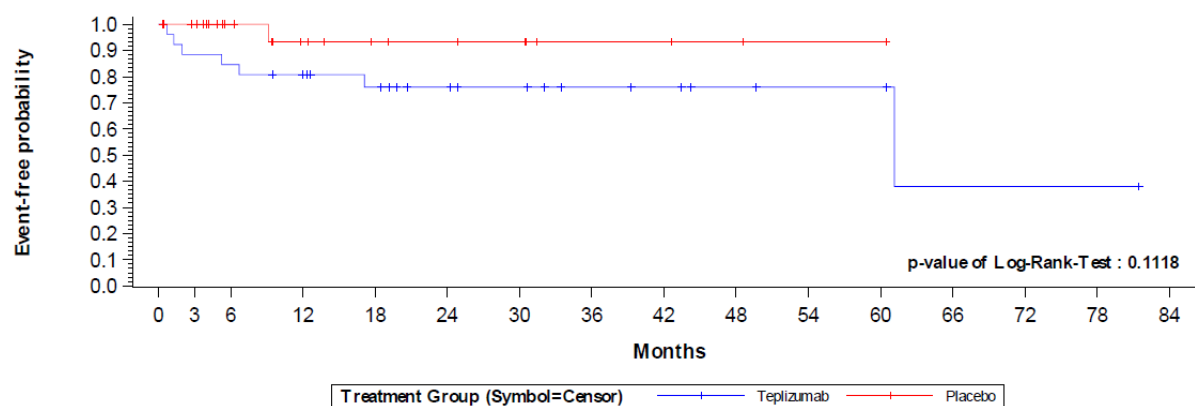
Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, Stadium 2, ≥ 8 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 12.05.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-11>.
2. Sanofi-Aventis Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2236: Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, Stadium 2, ≥ 8 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1310/#beschluesse>) im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Sanofi-Aventis Deutschland. Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, Stadium 2, ≥ 8 Jahre); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 15.05.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1310/#dossier>.
4. Heinze G, Schemper M. A Solution to the Problem of Monotone Likelihood in Cox Regression. Biometrics 2001; 57(1): 114-119. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2001.00114.x>.
5. European Medicines Agency. Teizeild; Assessment report [online]. 2026 [Zugriff: 14.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/teizeild-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. Karakus KE, Chesshir L, Walker S et al. Teplizumab treatment for stage 2 type 1 diabetes: a real-world evaluation of metabolic and immunological outcomes. Diabetologia 2026; 69(5): 1164-1175. <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06646-6>.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Teplizumab (D-1295): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2026 [Zugriff: 06.07.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1310/2026-06-22_Wortprotokoll_Teplizumab_D-1295.pdf.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie TN-10



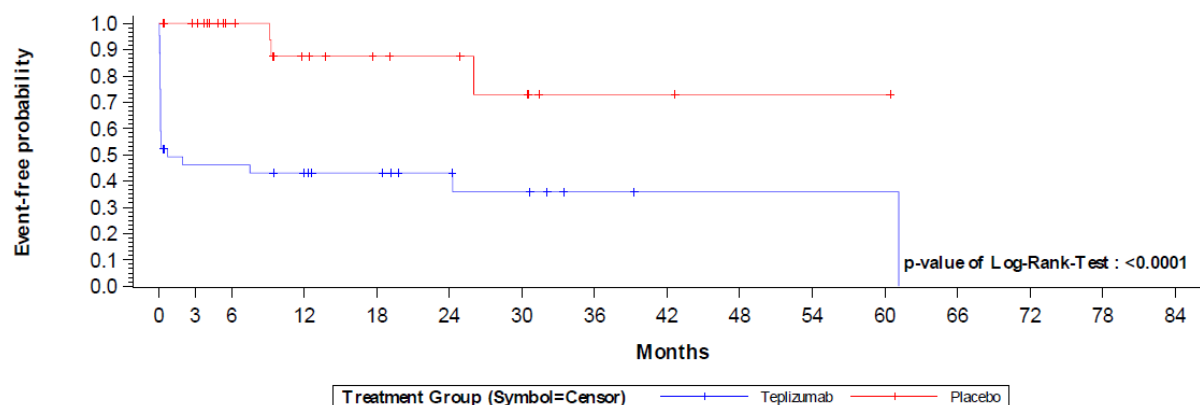
Number at Risk

Teplizumab	44	23	22	19	16	12	10	7	6	4	3	3	1	1	1	0
Placebo	32	23	16	11	8	7	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0

Censored (%)

Teplizumab	0	40.9	40.9	45.5	50	59.1	63.6	70.5	72.7	77.3	79.5	79.5	81.8	81.8	81.8	84.1
Placebo	0	28.1	50	62.5	71.9	75	78.1	87.5	87.5	90.6	93.8	93.8	96.9	96.9	96.9	96.9

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs in der Studie TN-10



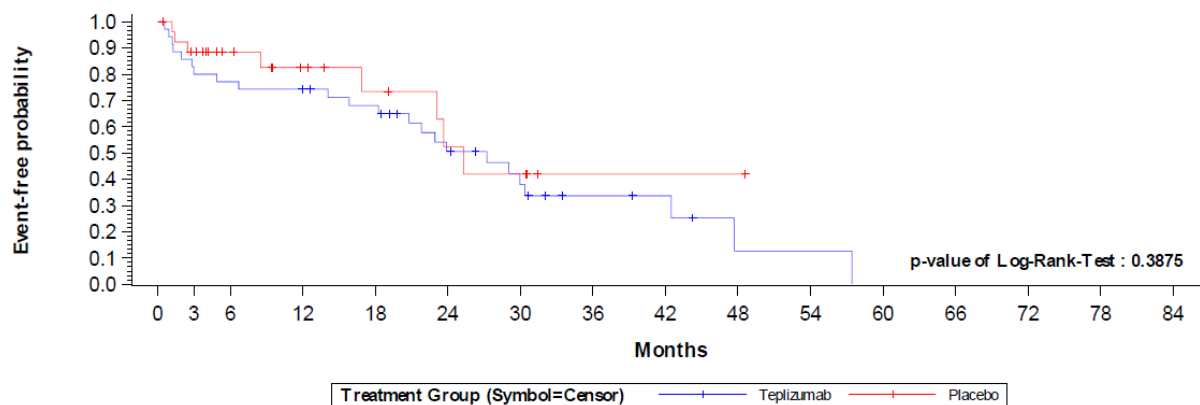
Number at Risk

Teplizumab	44	15	15	12	10	7	5	2	1	1	1	1	0	0	0	0
Placebo	32	24	17	11	8	7	5	2	2	1	1	1	0	0	0	0

Censored (%)

Teplizumab	0	13.6	13.6	18.2	22.7	29.5	31.8	38.6	40.9	40.9	40.9	40.9	40.9	40.9	40.9	40.9
Placebo	0	25	46.9	59.4	68.8	71.9	75	84.4	84.4	87.5	87.5	87.5	90.6	90.6	90.6	90.6

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs in der Studie TN-10



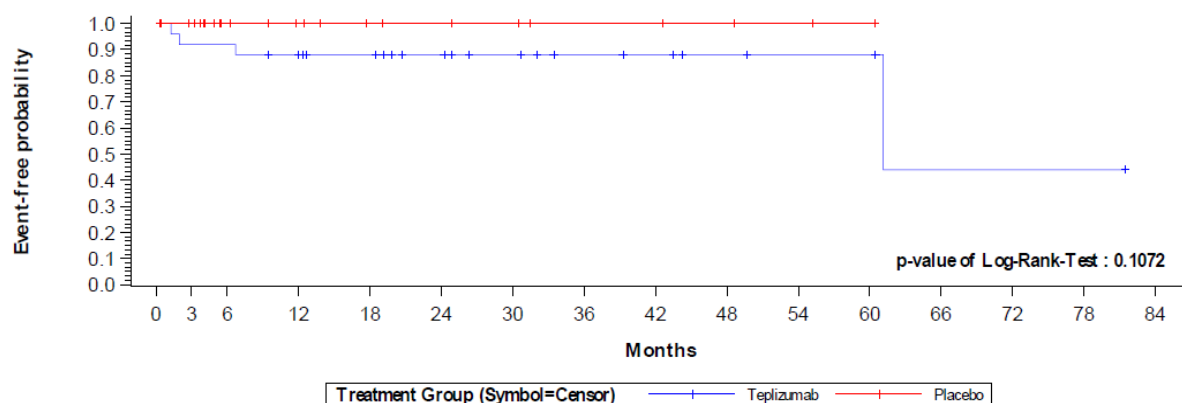
Number at Risk

Teplizumab	44	28	27	25	22	14	9	5	4	1	1	0	0	0	0
Placebo	32	22	16	11	8	5	4	1	1	1	0	0	0	0	0

Censored (%)

Teplizumab	0	20.5	20.5	22.7	25	31.8	36.4	43.2	45.5	47.7	47.7	47.7	47.7	47.7	47.7
Placebo	0	21.9	40.6	53.1	59.4	62.5	62.5	71.9	71.9	71.9	75	75	75	75	75

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs) in der Studie TN-10



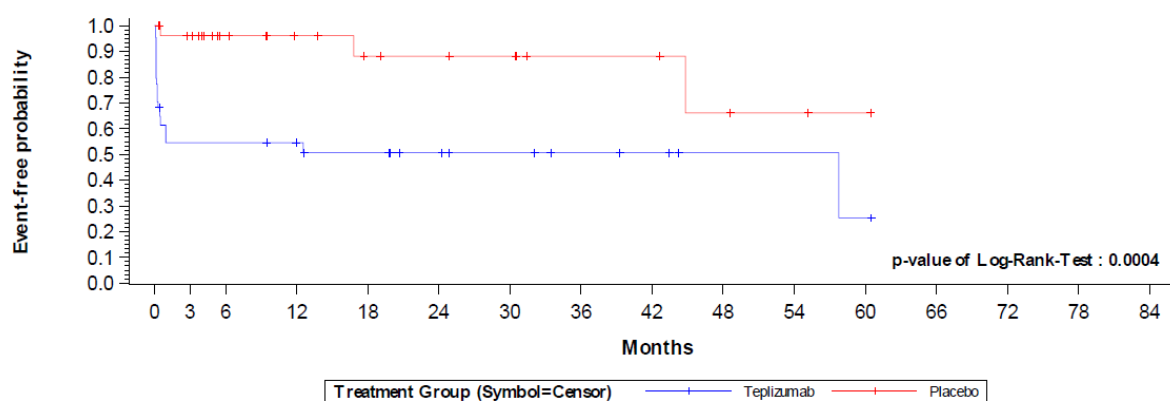
Number at Risk

Teplizumab	44	23	23	20	18	14	11	8	7	5	4	4	1	1	1	0
Placebo	32	23	16	12	9	8	7	4	4	3	2	1	0	0	0	0

Censored (%)

Teplizumab	0	43.2	43.2	47.7	52.3	61.4	68.2	75	77.3	81.8	84.1	84.1	88.6	88.6	88.6	90.9
Placebo	0	28.1	50	62.5	71.9	75	78.1	87.5	87.5	90.6	93.8	96.9	100	100	100	100

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) in der Studie TN-10



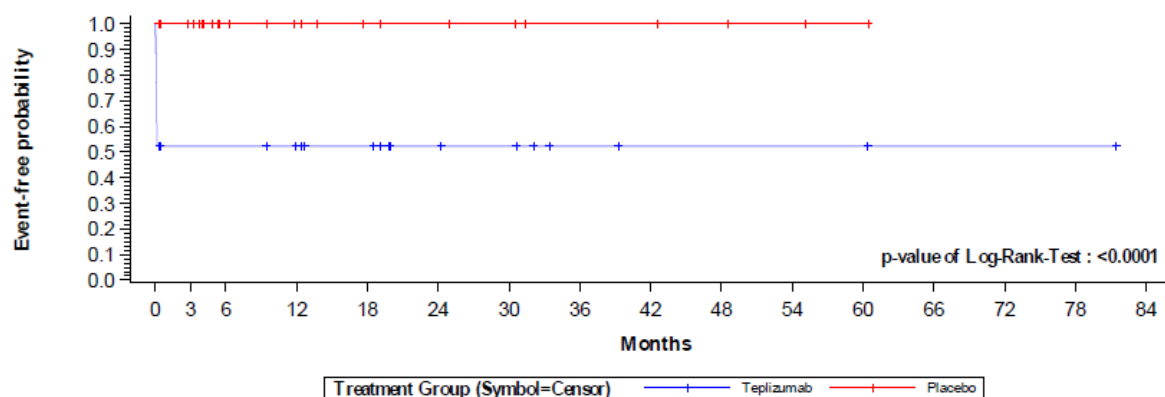
Number at Risk

Teplizumab	44	16	16	14	12	9	7	5	4	2	2	1	0	0	0	0
Placebo	32	24	17	13	10	9	8	5	5	3	2	1	0	0	0	0

Censored (%)

Teplizumab	0	22.7	22.7	27.3	29.5	36.4	40.9	45.5	47.7	52.3	52.3	52.3	54.5	54.5	54.5	54.5
Placebo	0	21.9	43.8	56.3	62.5	65.6	68.8	78.1	78.1	81.3	84.4	87.5	90.6	90.6	90.6	90.6

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) in der Studie TN-10



Number at Risk

Teplizumab	44	15	15	13	11	7	6	3	2	2	2	2	1	1	1	0
Placebo	32	23	16	12	9	8	7	4	4	3	2	1	0	0	0	0

Censored (%)

Teplizumab	0	18.2	18.2	22.7	27.3	38.4	38.6	45.5	47.7	47.7	47.7	47.7	50	50	50	52.3
Placebo	0	28.1	50	62.5	71.9	75	78.1	87.5	87.5	90.6	93.8	96.9	100	100	100	100

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Lymphopenie (PT, schwere UEs) in der Studie TN-10