

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Teplizumab
Diabetes mellitus Typ 1, ≥ 8 Jahre**

Berlin, den 05. Juni 2026

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Teplizumab (Diabetes mellitus Typ 1, ≥ 8 Jahre) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2236

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

Auftrag: A26-11, Version 1.0, Stand: 12.05.2026

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9585/2026-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Teplizumab_D-1295.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2026-02-15-D-1295

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

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
Spezifische Aspekte.....	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingeschlossene Studien.....	5
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	5
Endpunkte.....	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	9
Literaturverzeichnis	9

Allgemeine Aspekte

Einleitung

Der Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) ist eine Autoimmunerkrankung mit progredienter, irreversibler Zerstörung von insulinproduzierenden β -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas. Die Ätiologie ist multifaktoriell. Neben genetischen Faktoren werden immunologische und umweltbedingte Trigger diskutiert. Monate bis Jahre vor der symptomatischen T1DM-Erkrankung können Autoantikörper nachweisbar sein. Im Verlauf kommt es zum Verlust an β -Zellen mit zunächst noch normoglykämischen Werten (Stadium 1) bzw. zu einer abnormen Glukosetoleranz und erhöhten Glukosewerten ohne manifesten Diabetes mellitus (Stadium 2). Erst bei Erschöpfung der β -Zell Reserve tritt ein absoluter Insulinmangel auf (Stadium 3), der unbehandelt zu typischen Symptomen (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme) führt und die lebenslange exogene Zufuhr von Insulin erfordert.

Arzneimittel

Teplizumab ist seit dem 08.01.2026 zugelassen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab acht Jahren mit T1DM im Stadium 2 zur Verzögerung des Fortschreitens in das Stadium 3 (1).

Teplizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das Oberflächenantigen CD3 auf T-Lymphozyten richtet. Der Teplizumab/CD3-Komplex löst mutmaßlich eine partielle agonistische Signalkaskade aus, die zu einer Deaktivierung der CD8+-T-Lymphozyten führt. Hierdurch soll die immunvermittelte Zerstörung der β -Zellen bei T1DM verlangsamt werden.

Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Teplizumab wird bewertet bei Patientinnen und Patienten mit T1DM im Stadium 2. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Teplizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Kinder ab einem Alter von acht Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 im Stadium 2 ^b , zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b. Gemäß G-BA werden Personen betrachtet, bei denen (noch) kein klinisch manifester Diabetes mellitus Typ 1 vorliegt, die aber persistierende Autoantikörper in Verbindung mit einem Nüchternplasmaglukosespiegel zwischen 100 und 125 mg/dl oder mit einem HbA_{1c}-Wert zwischen 5,7 % und 6,4 % aufweisen. Diese Personen werden gemäß den aktuellen Leitlinien dem Stadium 2 des Diabetes mellitus Typ 1 zugeordnet. Es wird davon ausgegangen, dass Personen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 in den Stadien 1 und 2 nicht insulinpflichtig sind.
HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin

Für den deutschen Versorgungskontext maßgeblich sind die S3-Leitlinien „Therapie des Typ-1-Diabetes“ (2) sowie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ (3). Bei Vorliegen eines T1DM im Stadium 2 soll durch regelmäßige Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes der geeignete Zeitpunkt für den Beginn einer Insulintherapie erfasst werden. Im Stadium 2 steht keine aktive Therapie als ZVT zur Verfügung. Aus Sicht der AkdÄ entspricht die durch den G-BA festgelegte ZVT „beobachtendes Abwarten“ deshalb dem Versorgungsstandard in Deutschland.

Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) **TN-10 (TrialNet 10 Anti-CD3 Prevention)** heran, in die männliche und weibliche Patienten ab acht Jahren eingeschlossen wurden, die zuvor an der Screening- und Überwachungsstudie TN-01 (TrialNet Natural History/Pathway to Prevention Study) teilgenommen hatten. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie TN-01 hatten alle Teilnehmer mindestens einen Verwandten mit T1DM. Für die Teilnahme an TN-10 musste ein T1DM im Stadium 2 vorliegen (zu den Kriterien im Einzelnen siehe Tabelle 6, IQWiG-Dossierbewertung). Insgesamt wurden 76 Patienten 1:1 zu Teplizumab (n = 44) oder Placebo (n = 32) randomisiert. Die Behandlung mit der Studienmedikation musste innerhalb von sieben Wochen nach dem bestätigenden oralen Glukosetoleranztest (oGTT) beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur klinischen Manifestation des T1DM, basierend auf den Kriterien der American Diabetes Association. Die finale Analyse der Studie TN-10 erfolgte ereignisgesteuert, wenn bei 40 Teilnehmern ein klinisch manifester T1DM diagnostiziert worden war. Teilnehmer, die den primären Endpunkt zu Studienende nicht erreichten, konnten im Rahmen des Studienprotokolls der TN-01-Studie nachbeobachtet werden.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Die Studie TN-10 kann aus Sicht der AkdÄ grundsätzlich für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die ZVT „beobachtendes Abwarten“ wurde durch die regelmäßigen Kontrollen des Glukosestoffwechsels adäquat umgesetzt. Bedingt durch die geringe Fallzahl der Studie TN-10 sind die Patientenmerkmale in der Interventions- und Kontrollgruppe nicht vollständig ausbalanciert, insbesondere hinsichtlich des Anteils an < 18-Jährigen sowie des Vorliegens von Hochrisiko-Autoantikörpern (siehe Tabelle 9, IQWiG-Dossierbewertung). Aus Sicht der AkdÄ stellt dies die interne Validität der Studie hinsichtlich des primären Endpunktes nicht wesentlich in Frage. Hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext bestehen jedoch relevante Limitationen, die insbesondere die Repräsentativität der Studienpopulation betreffen:

- unklare Kriterien für die Auswahl von Teilnehmern aus der Studie TN-01 (siehe auch (4), S. 10),
- unbekannter Anteil der Teilnehmer, bei denen das Einschlusskriterium „abnorme Glukosetoleranz“ entgegen aktueller Leitlinienempfehlungen durch den 30-, 60-, oder 90-Minuten-Plasmaglukosewert nach einem oGTT festgestellt wurde,

- vom zugelassenen Marktprodukt abweichende Clearance und Dosierung der Studienmedikation (20 % geringere kumulative Teplizumab-Dosis in der Studie TN-10),
- Einschränkung der Studienpopulation auf Personen mit familiärer Vorbelastung.

Aus Sicht des pU können die Studienergebnisse von TN-10 auf Personen ohne familiäre Vorbelastung übertragen werden. Der pU stützt seine Argumentation auf Auswertungen der Fr1da-Studie (5, 6). Insbesondere vergleicht er die Zeit bis zur Progression zu Stadium 3 zwischen einer Kohorte der Fr1da-Studie (Kinder mit T1DM im Stadium 2, n = 152) und dem Placeboarm der Studie TN-10 (n = 32). Es gibt jedoch wesentliche Unterschiede zwischen dem Placeboarm der Studie TN-10 und der Fr1da-Kohorte bzw. zwischen der Fr1da-Kohorte und der Zielpopulationen in Deutschland:

1. Wie das IQWiG ausführt, ist die Fr1da-Kohorte deutlich jünger als die Studienpopulation von TN-10 (medianes Alter 5 Jahre vs. 13 Jahre). Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung des Alters (Altersklasse 8–14 Jahre) zeigen zwar nicht statistisch signifikante, aber deutliche Unterschiede bezüglich der medianen Zeit bis zur Progression in das Stadium 3 (Fr1da-Kohorte vs. TN-10 Placeboarm: 32 Monate vs. 24 Monate).
2. Nach Einschätzung der AkdÄ bestehen Unsicherheiten, inwieweit die Erhebung des Indexereignisses „T1DM im Stadium 2“ zwischen der TN-10-Studie und der Fr1da-Studie vergleichbar ist: In der Fr1da-Studie erfolgte eine zweimalige Messung der Autoantikörper im Rahmen der U-Untersuchungen im Alter von etwa zwei und sechs Jahren. Kinder ohne oder mit lediglich einem Autoantikörper erhielten zwischen dem zweiten und sechsten Lebensjahr keine weiteren Kontrollen (7). Teilnehmer der TN-10-Studie wurden dagegen im Rahmen der vorausgehenden TN-01-Studie auch bei negativem Autoantikörper-Status jährlich auf das Vorliegen von Autoantikörpern gescreent bzw. erhielten bereits bei Vorliegen von lediglich einem Autoantikörper alle sechs Monaten eine Kontrolle von oGTT, HbA_{1c} und Autoantikörpern (8).
3. Aus Sicht der AkdÄ ist die Fr1da-Kohorte hinsichtlich ihres Anteils an familiär vorbelasteten Personen nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation in Deutschland. 85–90 % der Patienten haben bei Diagnose des T1DM keinen betroffenen Verwandten ersten Grades (9). In der herangezogenen Fr1da-Kohorte hatten dagegen 30 % der Teilnehmer – in der Altersgruppe von 8–14 Jahren sogar 48 % der Teilnehmer – einen erstgradigen Verwandten mit T1DM (5, 6).

Zusammenfassend teilt die AkdÄ die Einschätzung des IQWiG, dass die vorgelegten Analysen nicht ausreichend sicher zeigen, dass die Ergebnisse der Studie TN-10 auf Personen ohne familiäre Belastung übertragen werden können. Das IQWiG betrachtet die beiden Populationen „T1DM im Stadium 2 ohne familiäre Belastung“ und „T1DM im Stadium 2 mit familiärer Belastung“ als separate Fragestellungen. Nach Einschätzung der AkdÄ kann der Zusatznutzen von Teplizumab wie vom G-BA vorgegeben in der Gesamtpopulation bewertet werden. Die Aussagesicherheit der Studie TN-10 ist für die Gesamtpopulation „T1DM im Stadium 2“ jedoch aus Sicht der AkdÄ deutlich reduziert.

Endpunkte

In der Studie TN-10 wurde unter Teplizumab der Eintritt in ein klinisch manifestes Stadium des T1DM im Median um zwei Jahre (49,5 Monate vs. 24,9 Monate) verzögert. Die Studiendauer ist zu kurz, um die **langfristige Progressionsfreiheit** zu beurteilen. Hierzu wäre eine Beobachtungsdauer von 5–10 Jahren erforderlich. Die Fallzahlen der Follow-up Analysen (10, 11) sind auch aus Sicht des pU zu gering, um aus ihnen valide Schlussfolgerungen bezüglich der langfristigen Progressionsfreiheit zu ziehen (12). Eine Beeinflussung **mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen** ist aus Sicht der AkdÄ nicht im Rahmen einer RCT überprüfbar, da sich bei adäquater Behandlung des T1DM diese Komplikationen erst Jahrzehnte nach der Diagnose klinisch manifestieren.

Bei Kindern und Jugendlichen erscheint ein Aufschub der Krankheitsprogression von im Median zwei Jahren grundsätzlich bedeutsam, da hierdurch vor klinischer Manifestation des T1DM Entwicklungsschritte vollzogen werden können, die einen selbstständigeren Umgang mit der Erkrankung ermöglichen. Dies könnte möglicherweise das **Risiko für Akutkomplikationen** (u. a. schwere Hypoglykämie, diabetische Ketoazidose) reduzieren. Zudem wäre denkbar, dass Akutkomplikationen nach einer Therapie mit Teplizumab durch eine stärkere endogene Insulinproduktion seltener auftreten. Der pU zieht hierfür die Veränderung der C-Peptid-Area under the curve (AUC) nach einem 2-stündigen oGTT zu Monat 24 gegenüber dem Baselinewert heran. Die vorgelegten Ergebnisse zeigen allerdings keinen statisch signifikanten Effekt. Zudem fehlt, wie auch das IQWiG erläutert, eine plausible Surrogatvalidierung. Da die Studienteilnehmer bei Progression in das Stadium 3 nicht nachverfolgt wurden, konnten Akutkomplikationen in der Studie TN-10 nicht systematisch erfasst werden. Auf Basis der Studie TN-10 bleibt es deshalb rein spekulativ, ob Teplizumab das Risiko für Akutkomplikationen reduziert.

Auch Daten zur **Lebensqualität** wurden in der Studie TN-10 nicht erhoben. Es erscheint plausibel, dass die unter Teplizumab verzögerte Krankheitsprogression zeitweise zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten führte, da hierdurch Lebensstilanpassungen (z. B. hinsichtlich Ernährung, körperlicher Aktivität, Insulintherapie) aufgeschoben werden können. Allerdings führte die Therapie mit Teplizumab auch zu unerwünschten Ereignissen, die ebenso plausibel die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussten, beispielsweise durch eine erhöhte Infektanfälligkeit. Wie stark sich diese beiden Faktoren – Aufschub der Krankheitsprogression und Nebenwirkungen – auf die Lebensqualität auswirkten, lässt sich nicht valide beurteilen, ohne dass eine direkte Messung der Lebensqualität erfolgt. Zudem müsste bei Implementierung in die Versorgung auch bedacht werden, welche Belastung die 14-tätige (teil-)stationäre Therapie mit Teplizumab für die Patienten und ihre Familien bedeutet, insbesondere bei größerer Entfernung des Wohnortes zu einem spezialisierten Zentrum.

Wie das IQWiG erläutert, ist die Analyse von Endpunkten als relatives Risiko (RR) bei deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht sachgerecht. Bei der Auswertung des RR für **unerwünschte Ereignisse (UE)** ist in der Studie TN-10 prinzipiell von einer Verzerrung zu Ungunsten von Teplizumab auszugehen. Allerdings traten die meisten UE innerhalb von

28 Tagen nach Ende der 14-tägigen Behandlung mit der Studienmedikation auf. Es ist deshalb nicht mit einer wesentlichen Änderung der Effektgröße bei einer Ereigniszeitanalyse zu rechnen.

Schwere UE waren unter Teplizumab signifikant (59 % vs. 9 %; RR 6,30; 95 % Konfidenzintervall [KI] 2,05–19,38), **schwerwiegende UE** numerisch deutlich gehäuft (16 % vs. 3 %; RR 5,09; 95 % KI 0,64–40,72). Unter Teplizumab wiesen 73 % der Teilnehmer eine **Lymphopenie** auf (vs. 6 % unter Placebo), die bei 48 % der Teilnehmer im Teplizumab-Arm als schwer eingestuft wurde (vs. keine schweren Lymphopenien unter Placebo). Die Lymphopenie besserte sich bei den meisten Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Gabe von Teplizumab, hielt bei einem Patienten aber bis Tag 105 an (13). **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** waren unter Teplizumab doppelt so häufig wie unter Placebo (52 % vs. 25 %) und bei 9 % der Patienten unter Teplizumab schwerwiegend (vs. 0 % unter Placebo). **EBV-Reaktivierungen** traten bei der Hälfte der seropositiven Patienten unter Teplizumab auf (vs. 0 % unter Placebo), wobei nur ein Patient symptomatisch war (Halschmerzen, Rhinitis, Husten). Die EBV-DNA war durchschnittlich bis Tag 77 nachweisbar (zwischen 43 und 134 Tagen). In einer Analyse der EMA (14), die fünf Studien zu T1DM im Stadium 2 oder 3 einschloss, trat ein **Zytokin-Freisetzungssyndrom** (CRS) bei 6,4 % der Patienten unter Teplizumab auf (vs. 1,1 % unter Placebo), wobei 0,9 % der Patienten unter Teplizumab ein schwerwiegendes CRS erlitten (vs. 0 % unter Placebo). In dieser Analyse waren außerdem **Transaminasen-Erhöhungen** unter Teplizumab deutlich häufiger als unter Placebo (ALT-Erhöhungen: 24 % vs. 8 %). In Modul 4 führt der pU ALT-Erhöhungen nur als UE auf, die zum Behandlungsabbruch führten (ein Patient unter Teplizumab). Die Fallzahl der Studie TN-10 ist deutlich zu gering, um seltene UE unter Teplizumab valide zu beurteilen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Teplizumab nicht belegt ist. Die Studie TN-10 war zu kurz, um die langfristige Progressionsfreiheit zu einem klinisch manifesten T1DM zu untersuchen. Es wurden keine Daten zur Lebensqualität oder zu Akutkomplikationen des T1DM erhoben. Dem unklaren Nutzen von Teplizumab stehen signifikant häufigere schwere UE unter Teplizumab gegenüber. Klinisch hochrelevant erscheint das erhöhte Risiko für schwere Infektionen, potenziell lebensbedrohliche CRS-Verläufe und die häufigen, langanhaltenden EBV-Reaktivierungen, bei denen nicht auszuschließen ist, dass sie die Entstehung von onkologischen Erkrankungen, insbesondere Lymphomen, begünstigen. Schwere CRS-Verläufe unter immunmodulierenden, monoklonalen Autoantikörpern (wie z. B. anti-CD3-Antikörper) sind dokumentiert und können lebensbedrohlich sein (15). Im Kontext der Behandlung asymptomatischer gesunder Kinder ist dies regulatorisch besonders schwerwiegend (16).

Die Anwendung von Teplizumab ist nicht zu trennen von der Frage nach der Identifikation von Patienten im Stadium 2 des T1DM ohne Verwandte mit Typ-1-Diabetes. Ein bevölkerungsweites Screening asymptomatischer Kinder würde erhebliche Ressourcen binden, die an anderer Stelle im Gesundheitswesen nicht mehr zur Verfügung stünden. Aktuell unter-

scheiden sich nach Einschätzung der AkdÄ die zur Verfügung stehenden Tests auf Autoantikörper hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität. Selbst bei hoher Spezifität der Tests ist aufgrund der niedrigen Prävalenz von häufigen falsch-positiven Ergebnissen auszugehen. Die Risiken und Folgen eines Screenings auf T1DM – psychische Belastungen der Betroffenen und ihrer Familien bei positivem Testergebnis, aber auch ein falsches Sicherheitsgefühl bei negativem Testergebnis – sind aus Sicht der AkdÄ in die Bewertung von Teplizumab einzubeziehen. In prospektiven Kohortenstudien entwickelten etwa 30 % der Kinder mit multiplen Autoantikörpern innerhalb von zehn Jahren nach Auftreten der Autoantikörper keinen T1DM (17). Dieser relevante Anteil gescreenter Personen würde durch ein Screening unnötigen psychischen Belastungen und Folgeuntersuchungen ausgesetzt werden. Die aktuell vorgelegten Studiendaten belegen nach Einschätzung der AkdÄ keinen klinisch relevanten Behandlungsvorteil durch Teplizumab, der die Einführung eines bevölkerungsweiten Screenings auf T1DM im Stadium 2 rechtfertigen könnte.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Teplizumab bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von acht Jahren mit T1DM im Stadium 2 zur Verzögerung des Eintritts in Stadium 3 **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation „Tezeild® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“; Januar 2026.
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“. Version 5.1, AWMF-Register-Nr. 057-013; 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“. Version 4, AWMF-Register-Nr. 057-016; 2023. Verfügbar unter: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2023/S3_DM_Kinder_Jugendliche_20231113_Langfassung.pdf.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Teplizumab for delaying the onset of stage 3 type 1 diabetes in people 8 years and over with stage 2 type 1 diabetes: Draft guidance consultation; August 2025. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10981/documents>.
5. Koeger M, Winkler C, Hummel S, Weiss A, Koutangni T, Yates M et al. Generalizability of progression risk in the TN-10 trial to a european population with or without a first-degree relative with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2026; 49(3):393–400. doi: 10.2337/dc25-1021.
6. Koeger M, Winkler C, Hummel S, Weiss A, Koutangni T, Yates M et al. Generalizability of progression risk in the TN-10 trial to a european population with or without a first-degree relative with type 1 diabetes: Supplementary Methods. *Diabetes Care* 2026; 49(3):393–400. doi: 10.2337/dc25-1021.
7. Ziegler A-G, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D et al. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in bavaria, germany. *JAMA* 2020; 323(4):339–51. doi: 10.1001/jama.2019.21565.
8. Mahon JL, Sosenko JM, Rafkin-Mervis L, Krause-Steinrauf H, Lachin JM, Thompson C et al. The TrialNet natural history study of the development of type 1 diabetes: objectives, design, and initial results. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(2):97–104. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00464.x.
9. Karges B, Prinz N, Placzek K, Datz N, Papsch M, Strier U et al. A comparison of familial and sporadic type 1 diabetes among young patients. *Diabetes Care* 2021; 44(5):1116–24. doi: 10.2337/dc20-1829.

10. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med* 2021; 13(583). doi: 10.1126/scitranslmed.abc8980.
11. Lledó-Delgado A, Preston-Hurlburt P, Currie S, Clark P, Linsley PS, Long SA et al. Teplizumab induces persistent changes in the antigen-specific repertoire in individuals at risk for type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2024; 134(18). doi: 10.1172/JCI177492.
12. Sanofi. TRIALNET-10 (TN-10) study design: A phase 2, randomized, double-blind, event-driven, placebo-controlled study in 76 patients, 8-49 years of age with Stage 2 T1D; 2026. Verfügbar unter: <https://www.tzielhdc.com/efficacy-safety>.
13. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(7):603–13. doi: 10.1056/NEJMoa1902226.
14. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Teizeild® (Teplizumab) – Assessment Report. Amsterdam; 13.11.2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/teizeild-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. Liu LL, Skribek M, Harmenberg U, Gerling M. Systemic inflammatory syndromes as life-threatening side effects of immune checkpoint inhibitors: case report and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2023; 11(3). doi: 10.1136/jitc-2022-005841.
16. Duckworth CJ, Kreienkamp RJ, Rieger EC, Nguyen TH, Gaglia JL, Lennerz BS. An atypical presentation of cytokine release syndrome with signs of arthritis during treatment with teplizumab in a pediatric patient. *Diabetes Care* 2025; 48(4):e49-e50. doi: 10.2337/dc24-2322.
17. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309(23):2473–9. doi: 10.1001/jama.2013.6285.