Teplizumab för fördröjd uppkomst och progression av diabetes typ 1, från 8 års ålder

Tidig bedömningsrapport 2025-09-02

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Teplizumab (ev Tzield)
Nyhetsbeskrivning	För närvarande används inga immunologiska behandlingar som syftar till att bromsa progressionen av sjukdomsförloppet vid diabetes typ 1 (T1D).
Klassificering	ATC-kod: A10XX01 Biologiskt läkemedel ☒
Företag	Sanofi
Indikation, förväntad	Fördröjd progression av T1D från presymtomatiska till symtomatiska sjukdomsfaser (stadium 3), från 8 års ålder. Efter debut av hyperglykemi, fördröjd sjukdomsprogression till följd av ytterligare förlust av betaceller och endogen insulinproduktion.
Verkningsmekanism	Teplizumab är en monoklonal antikropp som dämpar autoimmuniteten mot betaceller i pankreas. Bindning av teplizumab till CD3-ytantigen förhindrar å ena sidan att CD3/T-cellreceptorkomplexet på CD4+-hjälparceller binder till antigenpresenterande celler. Å andra sidan resulterar en ihållande bindning av teplizumab till CD3 på DC8+-cytotoxiska T-celler till att dessa överstimuleras och utmattas, vilket även leder till en frisättning av immuninhibitoriska signalämnen [1] [2].
Dosering, förväntad	Totalt 14 dagars behandling, där en dos ges varje dag, enligt följande schema [3]: Dag 1: 65 µg/m^2 Dag 2: 125 µg/m^2 Dag 3: 250 µg/m^2 Dag 4: 500 µg/m^2 Dag 5–14: 1030 µg/m^2
Administreringssätt	Intravenös infusion under minst 30 minuter [3].
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2025-01 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2026-02 PRIME ☒ Särläkemedelsstatus EU ☐ Accelererad process ☐ Godkänt på andra marknader: Nej ☐ Ja ☒ USA, godkänt nov 2022 I USA marknadsförs teplizumab (Tzield) under den första indikationen enligt ovan, fördröjd progression av T1D från presymtomatiska till symtomatiska sjukdomsfaser från 8 års ålder [3].
Berörd vårdverksamhet	Endokrinologi, barn (specialiserad vård)
Försäljningssätt	Recept ☐ Rekvisition ☒ Smittskydd recept ☐

Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Priser i EU är än så länge okända. I USA kostar en 14-dagarsbehandling med teplizumab (Tzield) cirka 200 000 USD [4].
Behov av specifik diagnostik	Ja ☒ [3] Nej ☐ Innan behandlingen påbörjas behöver enligt tillverkarens amerikanska produktresumé bekräftas att patienten: (1) har minst två sorters autoantikroppar mot Langerhanska öceller och (2) visar tecken på dysglykemi (till exempel genom ett patologiskt oralt glukostoleranstest) utan att en manifest hyperglykemi (T1D i stadium 3) föreligger. Dessutom behöver typ-2-diabetes uteslutas. Tillverkaren rekommenderar även en fullständig blodbild och kontroll av leverenzymer, i förekommande fall även kontroller för att utesluta vissa pågående infektioner.
Annan påverkan	Då teplizumab ges intravenöst, behövs 14 separata sjukvårdsbesök för 14 infusioner.

Sjukdomen	
Förekomst	Globalt fanns år 2021 runt 8,4 miljoner människor med T1D [5]. I Sverige insjuknar omkring 2 000 personer i T1D (stadium 3) varje år, varav 1 000 är barn. Prevalensen i Sverige är 63 000 personer, varav 9 000 är barn; förekomsten är därmed ovanligt hög [6].
Sjukdomens svårighetsgrad	Patienter med T1D löper betydligt större risk än andra att utveckla allvarliga sekundära sjukdomar, bland annat i hjärt-kärlsystemet, ögonen, perifera nervsystemet och njurarna, med påtagliga konsekvenser för välmående och livskvalité. Komplikationerna kan fördröjas genom livslång behandling, som dock är krävande för patienten och dyr för samhället [7]. Personer som fått T1D före 10-års-åldern lever i genomsnitt 18 år (kvinnor) och 14 år (män) kortare än andra [6]; hjärt- och kärlsjukdomar är den vanligaste dödsorsaken [8].
Nuvarande behandling	Behandlas barn ☒ och/eller vuxna ☒ Det finns ingen behandling som bromsar progressionen av T1D-stadierna 1 och 2 till stadium 3 (manifest hyperglykemi). Behandling av T1D i stadium 3 är mångfacetterad och består i sina grunddrag av en regelbunden klinisk uppföljning av patienten, utbildningar för den drabbade och dennes familj, en noggrann reglering av näringsintaget, fysisk aktivitet samt livslång daglig behandling med läkemedel, speciellt insulin, insulinanaloga och läkemedel som minskar risken för följdsjukdomar. Dessa behandlas sedan var för sig enligt aktuella riktlinjer.

Vetenskaplig dokumentation			
	TrialNet TN10 anti-CD3 prevention trial (NCT01030861) [9–10]	**Protégé** (NCT00385697) Resultat efter 2 år [11–12]	**PROTECT** (NCT03875729) [13-14]

Typ av studie	Fas 2, randomiserad (1:1), placebokontrollerad, dubbelblind.	Fas 3, randomiserad (2:1:1:1), placebokontrollerad, dubbelblind.	Fas 3, randomiserad (2:1), placebokontrollerad, dubbelblind.
Status	Avslutad	Avslutad	Avslutad
Antal patienter	76 patienter (55 var under 18 år, 34 kvinnor).	516 randomiserade, varav 513 behandlades. Totalt 462 patienter slutförde 2 års uppföljning.	328 patienter mellan 8–17 år (140 flickor och 188 pojkar).
Patientpopulation Inklusion, urval	Ålder mellan 8–45 år Har första-grads släkting med T1D, 8–45 år gammal, eller andra grads släkting med T1D, 8–20 år gammal Patologisk oral glukostolerans Förekomst av minst två sorters sjukdomstypiska autoantikroppar	8–35 år, stratifierade i grupper 8–11 år, 12–17 år och 18–35 år Diagnos av TD1 under de senaste 12 veckorna C-peptid> 0,2 nmol/L vid blandad måltidsprovokation Positiv för minst en av antikropparna GAD65, IA-2, ICA Annars väsentligen frisk	8–17 år Diagnos T1D under de senaste 6 veckorna C-peptidnivå ≥ 0,2 nmol/L efter blandat måltidstest Positiv för T1D-relaterade autoantikroppar
Exklusion, urval	Pågående eller tidigare T1D Avvikande hemoglobinvärde, PK(INR) eller leverenzymer Positivt test för tuberkulos Vaccination med levande virus senaste 6 veckorna Tecken på akut infektion Serologiska indikatorer på HIV, hepatit B eller hepatit C Graviditet eller amning Tidigare behandling med teplizumab eller annan monoklonal antikropp	Svårkontrollerad sjukdom Graviditet eller amning Immunsuppressiv behandling Pågående allvarlig infektion Allvarliga allergiska reaktioner på studieläkemedlet Annan autoimmun sjukdom	Annan autoimmun sjukdom (förutom stabil tyreoidit och celiaki) Aktiv infektion och/eller feber Historik eller serologiska indikatorer för pågående eller tidigare infektion med HIV, hepatit B eller C Sjukdom som enligt forskare hindrar säker och korrekt genomföring av studien
Interventions-behandling	Intravenöst teplizumab i 14 dagar; se under rubriken Dosering, förväntad.	4 behandlingsarmar: **14 dagar fulldos** (209 patienter): 14 dagliga infusioner teplizumab (totalt 9034 µg/m²) **14 dagar lågdos** (102 patienter): 14 dagliga infusioner teplizumab (totalt 2 985 µg/m²) **6 dagar fulldos** (106 patienter) 6 dagliga infusioner teplizumab (totalt 2426 µg/m²), följt av 8 dagliga placeboinfusioner	Två cykler, med 12 dagliga intravenösa infusioner av teplizumab (sammanlagt 9 mg/m² per cykel) i var och en, 26 veckors mellanrum.

		Placebo (99 patienter): 14 dagliga placeboinfusioner Efter 26 veckor upprepades behandlingen med samma infusioner som gavs i första serien.	
Jämförelsearm/-ar	14-dagars infusionsbehandling med placebo.	Se ovan.	Två cykler, med 12 dagliga intravenösa infusioner av placebo i var och en, 26 veckors mellanrum.
Resultat Primär utfallsvariabel	**Tid från randomisering till klinisk diagnos av T1D** Mediantid: 48,4 månader med teplizumab 24,4 månader med placebo Hazardkvot: 0.41 (95KI[1] 0.22 till 0.78)	Procent deltagare med daglig insulindos underskridande 0,5 enheter/kg och HbA1c-värde under 6,5 %: 14 dagar fulldos: 17 % 14 dagar lågdos: 6 % 6 dagar fulldos: 9 % Placebo: 9 % Ingen statistiskt signifikant skillnad sågs mellan grupperna.	AUC[4] för C-peptid efter ett blandat måltidstest sjönk under loppet av 78 veckor något mindre i gruppen som fick teplizumab: Skattad medelvärdesskillnad 0,13 nmol/L (95KI 0,09 till 0,17), från ett genomsnittligt utgångsvärde på 0.54 nmol/L (teplizumab) och 0.53 nmol/L (placebo).
Sekundära utfallsvariabler (urval)	-	Justerad genomsnittlig ändring i AUC[4] av C-peptid från utgångs-värdet över 2 år (uppgift om utgångsvärden saknas i rapporten [11–12]): 14 dagar fulldos: -0,136 nmol/L (p = 0,027 mot placebo) 14 dagar lågdos: -0,198 nmol/L (p = 0,968 mot placebo) 6 dagar fulldos: -0,174 nmol/L (p = 0,312 mot placebo) Placebo: -0,191 nmol/L	Förändring i HbA1c, tid med blodsocker inom målintervallet, använd mängd insulin och antal hypoglykemiska händelser skiljde sig inte signifikant mellan grupperna.
Säkerhet	Hos 33 av 44 med teplizumab sågs en påverkan av blodbilden; 15 av 20 AE[2] av grad 3 avsåg lymfopenier; lägsta lymfocytantalet var i genomsnitt 72,3 % under utgångsvärdet och observerades kring dag 5. 16 av 44 deltagare utvecklade ett övergående hudutslag. Förekomsten av övriga AE, inklusive infektioner, skilde sig inte säkert mellan grupperna. Studien kunde inte visa några tydliga tecken på reaktivering	Allvarliga AE uppstod ungefär lika ofta i de fyra grupperna. Svåra infektions och immunologiska reaktioner som ledde till att patienten fick avbryta behandling med teplizumab var högre i de tre grupperna som fick teplizumab (16,9%, 11,8% och 16% jämfört med 5,1% i placebogruppen) Grad-3-AE rapporterades från 135 av 207 patienter som fick fulldos teplizumab, 55 av 102 i lågdosgruppen, 71 av 106 i gruppen med fulldos i 6 dagar och 28 av 99 i placebogruppen.	Allvarliga AE observerades hos 5,5% i teplizumabgruppen och 5,4% i placebogruppen. AE som ledde till avbrott i behandling var 6,9% i teplizumabgruppen och 2,7% i placebogruppen. De flesta av dessa AE var icke-allvarliga, men två händelser i teplizumabgruppen avsåg cytokinstorm. Den vanligaste AE-händelsen var svår hypoglykemi, med 13,4% i teplizumabgruppen och 16,2% i placebogruppen.

	av latenta infektioner med Epstein-Barr- eller cytomegalovirus.	Skillnaden beror främst på lymfopenier.	Övergående lymfopeni var vanligt i teplizumabgruppen. Reaktivering av Epstein-Barr-virus påvisades hos åtta patienter som behandlades med teplizumab, varav 6 var asymtomatiska. Det hittades ett nytt fall av Epstein-barr-virus i varje behandlingsgrupp.

[1]95-procents konfidensintervall; [2]adverse events; [3]hemoglobin A1c; [4]area under kurvan

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Studien NCT01030861 visar att teplizumab kan fördröja uppkomsten av kliniskt manifest T1D vid tecken på en immunologiskt utlöst förlust av betacellsfunktionen. Hur många personer med subkliniska dysglykemier som i ett livstidsperspektiv undgår en T1D i stadium 3 (med hyperglykemier) är än så länge okänt. Deltagarna i studien NCT01030861 följdes i ytterligare två år efter interimsrapporten [9] till en sammanlagd medianuppföljningstid på 923 dagar. Det slutgiltiga estimatet [16] av mediantiden till diagnos av TD1 (stadium 3) reviderades till 59,6 och 27,1 månader i teplizumab- och placebogruppen; hazardkvoten reviderades till 0,457 (p=0,01). Studierna NCT00385697 och NCT03875729 försöker visa att teplizumab kan bromsa eller fördröja den framskridande förlust av betaceller och endogen insulinproduktion som vanligen ses vid redan konstaterad T1D, den andra indikationen som tillverkaren planerar att införa. Slutsatserna från dessa studier bygger på mätningar av en biokemisk surrogatmarkör (nivåer av C-peptid), men kunde inte stödjas av de kliniska markörer som utvärderades.

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	För närvarande finns inga immunmodulerande terapier som lanserats för aktuell indikation eller förväntas introduceras i nära framtid.
Andra indikationer för läkemedlet	• Plaque psoriasis – Fas 2-studie (1 st) [15] • Avstötning av transplanterade öceller – Fas 2-studie (1 st) [15] • Psoriasisartrit – Fas 2-studie (1 st) [15] • Binjurebarkscancer (1 st) [15]

Författare

Emina Curic
Apotekare
Klinisk kemi och farmakologi, Region Skåne
Lund

Holger Kraiczi
Överläkare/docent i klinisk farmakologi

Klinisk kemi och farmakologi, Region Skåne
Lund

Författarna har lämnat jävsdeklaration. Bedömningen är att inget jäv föreligger.

Referenser

1. Goldman JD, Choi H. Teplizumab: The First Treatment to Delay the Progression of Type 1 Diabetes. Clin Diabetes. 2023 Summer;41(3):474-476. doi: 10.2337/cd23-0033. Epub 2023 May 16. PMID: 37456101; PMCID: PMC10338277. (Teplizumab: The First Treatment to Delay the Progression of Type 1 Diabetes - PubMed)
2. Fanaropoulou, N. M., Tsatsani, G. C., Koufakis, T., & Kotsa, K. (2023). Teplizumab: promises and challenges of a recently approved monoclonal antibody for the prevention of type 1 diabetes or preservation of residual beta cell function. *Expert Review of Clinical Immunology*, *20*(2), 185–196. https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2281990
3. TZIELD Prescribing Information. Provention Bio, Inc; 2023. Hämtad [15.03.2025] från: https://products.sanofi.us/tzield/tzield.pdf
4. Teplizumab (Tzield): A new drug to delay the onset of type 1 diabetes is approved in the US. Hämtad [27.03.2025] från: Teplizumab (Tzield): A new drug to delay the onset of type 1 diabetes is approved in the US | Diabetes Australia
5. Ajanki T. Forskare förutspår stor ökning av typ 1-diabetes. Diabetesportalen Lunds universitet. Hämtat [25.03.2025] från: Forskare förutspår stor ökning av typ 1-diabetes | Diabetesportalen
6. Typ 1-diabetes i Sverige. Barndiabetesfonden. Hämtat [26.03.2025] från: https://www.barndiabetesfonden.se/mer/artiklar/typ-1-diabetes-i-siffror/
7. Sanofi. Insulin.se. Komplikationer av diabetes. Hämtat [27.03.2025] från: Komplikationer av diabetes - Insulin.se - Sanofi
8. Färre med typ 1-diabetes drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar. Barndiabetesfonden. Hämtat [27.03.2025] från: 220829: Färre med typ 1-diabetes drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar
9. Herold KC, Bundy BN, Long SA et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Aug 15;381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226. Epub 2019 Jun 9. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):586. doi: 10.1056/NEJMx190033. PMID: 31180194; PMCID: PMC6776880.
10. ClinicalTrials.gov. *Teplizumab for Prevention of Type 1 Diabetes In Relatives "At-Risk".* Citerad: 17.03.2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01030861
11. Hagopian W, Ferry RJ Jr, Sherry N, Carlin D, Bonvini E, Johnson S, Stein KE, Koenig S, Daifotis AG, Herold KC, Ludvigsson J; Protégé Trial Investigators. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. Diabetes. 2013 Nov;62(11):3901-8. doi: 10.2337/db13-0236. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23801579; PMCID: PMC3806608.
12. ClinicalTrials.gov. *The Protégé Study - Clinical Trial of MGA031 in Children and Adults With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus.* Citerad: 17.03.2025. https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00385697
13. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, Gitelman SE, Knecht LA, Niemoeller E, Tian W, Herold KC; PROTECT Study Investigators. Teplizumab and β-Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2023 Dec 7;389(23):2151-2161. doi: 10.1056/NEJMoa2308743. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37861217.
14. ClinicalTrials.gov. *Recent-Onset Type 1 Diabetes Trial Evaluating Efficacy and Safety of Teplizumab (PROTECT).* Citerad: 17.03.2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03875729

15. Adis Insight. Teplizumab - Provention Bio. Updaterad [30.01.2025] Citerad [26.03.2025]
16. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, Geyer SM, Moran A, Greenbaum CJ, Evans-Molina C, Herold KC; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. Sci Transl Med. 2021 Mar 3;13(583):eabc8980. doi: 10.1126/scitranslmed.abc8980. PMID: 33658358; PMCID: PMC8610022.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne