INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-480/V2/04112026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de teplizumab (Teizeild®) para retrasar el inicio del estadio 3 de la diabetes tipo 1 (DM1), en pacientes adultos y pediátricos a partir de 8 años de edad, con DM1 en estadio 2

Fecha de publicación: 04 de noviembre de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 3
3.- Discusión 4
4.- Conclusión 13
5.- Grupo de expertos 15
6.- Referencias 16

1.- Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune crónica que provoca la destrucción de las células β pancreáticas productoras de insulina. Este proceso está mediado por una compleja respuesta inmunitaria en la que intervienen alteraciones tempranas de los linfocitos T reguladores y posteriormente, mecanismos citotóxicos y humorales. Como consecuencia, las personas afectadas requieren la administración de insulina exógena durante toda la vida. Aunque la DM1 se diagnostica con frecuencia en la infancia y adolescencia, puede debutar a cualquier edad y una proporción clínicamente relevante de nuevos diagnósticos ocurre en adultos (1).

El objetivo del tratamiento con insulina exógena es mantener la glucemia dentro de un rango aceptable, de modo que el paciente no presente síntomas de hiperglucemia ni de hipoglucemia. Asimismo, se pretende prevenir las complicaciones a largo plazo de la DM1, como la retinopatía, el deterioro de la función renal, las neuropatías periféricas y las enfermedades cardiovasculares. Esto resulta especialmente relevante en niños y adolescentes, que afrontan muchos años de manejo de la enfermedad y las consecuencias acumulativas de la exposición a la disglucemia a lo largo de la vida (2).

Por otro lado, el diagnóstico y manejo de la DM1 clínica conlleva una elevada complejidad terapéutica, requiriendo una monitorización glucémica intensiva (6–10 controles diarios) (3), administración de insulina con ajustes dinámicos, conteo de carbohidratos y medidas preventivas estrictas. En el contexto español, se ha identificado una necesidad insatisfecha de formación en el 59,7 % de los pacientes respecto a la gestión dietética, el conteo de carbohidratos y la optimización de la dosis de insulina (4). Asimismo, el 37,3 % de los pacientes reporta una complejidad elevada en la monitorización de la glucosa, y cerca del 70 % percibe un impacto disruptivo de la patología en su calidad de vida (4). Desde una perspectiva clínica, a pesar de la implementación de nuevas tecnologías, aproximadamente el 70 % de los pacientes no

alcanza los objetivos glucémicos (Hemoglobina glicosilada, HbA1c ≤ 7 %) (5) y un 20 % presenta episodios de hipoglucemia grave (6), factores asociados a un incremento del estrés psicosocial, carga emocional y desgaste mental (distrés diabético) y a una mayor tasa de errores en la administración del tratamiento (7, 8, 9). Esta adherencia subóptima eleva significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas y aumenta la mortalidad a largo plazo (10).

Los síntomas que suelen conducir al diagnóstico de DM1 clínica incluyen sed, polidipsia, poliuria, fatiga, debilidad y pérdida de peso. No es infrecuente que, tanto en niños como en adultos, síntomas agudos como dolor abdominal, sed intensa y debilidad conduzcan al diagnóstico de hiperglucemia, cetoacidosis diabética (CAD) y DM1.

En la progresión clínica se identifican distintas fases de la enfermedad (11) desde la activación autoinmune en personas genéticamente predispuestas hasta la aparición de síntomas clínicos evidentes (12). Puede detectarse por la presencia de autoanticuerpos (AAC) contra los islotes pancreáticos, los IAA (del inglés, *Insulin Auto-Antibodies*) (13), los IA-2A (del inglés, *Tyrosine Phosphatase Antibodies*), los anti-GAD65 (del inglés, *Glutamic Acid Decarboxylase* 65), los anticuerpos contra las células de los islotes (ICA, *Islots Cells Antibodies*) (este análisis de anticuerpos es menos frecuente en la actualidad) y los anti-ZnT8 (del inglés, *Zinc Transporter 8 Antibodies*) (14), así como mediante alteraciones del metabolismo de la glucosa, como la disglucemia. La destrucción inmunomediada de las células β continúa gradualmente hasta que la demanda fisiológica de insulina ya no puede ser satisfecha por las células β restantes, lo que conduce a hiperglucemia y al diagnóstico clínico de DM1 (15, 16).

En individuos con normoglucemia y riesgo genético (que puede estar influido, por ejemplo, por determinados haplotipos del antígeno leucocitario humano [HLA] u otros genes), la historia natural de la DM1 se ha descrito en tres estadios (11, 3):

- DM1 Estadio 1: presencia de dos o más autoanticuerpos relacionados con la DM1, lo que refleja el inicio del proceso autoinmune. Este estadio se asocia con normoglucemia.
- DM1 Estadio 2: persistencia de los autoanticuerpos relacionados con la DM1, junto con una pérdida progresiva de la función de las células β y el desarrollo de disglucemia. Representa una fase más avanzada de la enfermedad, aunque todavía presintomática.
- DM1 Estadio 3: sintomática o clínica, cuando la capacidad residual de las células β es insuficiente para mantener un metabolismo normal de la glucosa, presentando sintomatología propia e hiperglucemia evidente, y se requiere tratamiento sustitutivo con insulina exógena.

Las personas con DM1 en estadio 2 presentan un riesgo del 75 % de progresar a estadio 3 en 5 años y un riesgo a lo largo de la vida cercano al 100 % (17). La velocidad de progresión es heterogénea y depende de la edad, el tipo y el número de AAC positivos y de otros factores; en particular, los niños de menor edad tienden a progresar más rápidamente. El diagnóstico de la DM1 en estadios presintomáticos se basa en la detección de AAC específicos y depende de la implementación de programas de cribado. La disponibilidad y el grado de implantación de estos programas varían entre países e incluso entre regiones, y aunque se han producido avances relevantes en los últimos años en Europa, en España no existe actualmente un programa nacional de cribado poblacional para DM1 en estadios preclínicos. La identificación de individuos con DM1 en estadio 1 o 2 se realiza principalmente en el ámbito de la investigación o en programas dirigidos a poblaciones consideradas de alto riesgo por presentar antecedentes de familiares de primer grado de con DM1 (18). Además, las personas con determinadas enfermedades autoinmunes, como la enfermedad celíaca o las enfermedades tiroideas autoinmunes, presentan un mayor riesgo de desarrollar DM1 que la población general, y pueden constituir una población de interés para estrategias de cribado (19).

En España, a nivel nacional sería conveniente desarrollar o implementar programas de cribado estructurados que permitiesen identificar precozmente a los pacientes candidatos a recibir intervenciones como el medicamento objeto de evaluación, favoreciendo un abordaje más proactivo de la enfermedad. En 2024, las sociedades científicas españolas (Sociedad Española de Diabetes, SED; Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, SEEN; y la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, SEEP) (20) publicaron un documento de consenso con recomendaciones en el que

además de las implicaciones de un cribado poblacional, que los autores reconocen que depende de políticas de prevención nacionales, se realizan recomendaciones a nivel asistencial para el cribado y seguimiento de estos pacientes. Estos programas de cribado, cuando se acompañan de seguimiento metabólico, educación y apoyo psicológico, reducen significativamente la incidencia de CAD y las hospitalizaciones en el momento del diagnóstico del estadio 3, evitando la morbimortalidad aguda asociada a la CAD (21). Además, la ausencia de CAD en el diagnóstico se ha relacionado, en algunos estudios, con mejores resultados glucémicos a largo plazo y con un menor riesgo de episodios posteriores de CAD e hipoglucemia grave. Estos programas también permiten un diagnóstico evitando que el paciente presente una sintomatología grave o una pérdida de peso acusada, facilitan la preparación y la transición al tratamiento con insulina y ofrecen la posibilidad de acceder a intervenciones dirigidas a retrasar la progresión o preservar la función de las células β, así como de participar en estudios de investigación. Asimismo, pueden contribuir a mejorar la calidad de vida y reducir la carga psicológica asociada al diagnóstico.

El estándar de seguimiento en pacientes con DM1 en fases presintomáticas (estadio 2) consiste en una vigilancia activa estrecha, una monitorización metabólica combinada con programas educacionales y apoyo psicosocial. Además, se dispone actualmente de teplizumab, medicamento inmunomodulador que es objeto de discusión en este IPT, cuyo objetivo es retrasar la aparición de la DM1 clínica en estadio 3.

El trasplante alogénico de islotes pancreáticos o el trasplante de páncreas, utilizados junto con inmunosupresión concomitante, se reservan para casos seleccionados. Estas intervenciones se dirigen a una población con una enfermedad más avanzada que la DM1 temprana, pacientes con hipoglucemias graves recurrentes o pacientes con enfermedad renal terminal que requieren de un trasplante renal. Aunque en desarrollo hay varias terapias celulares, así como otras terapias inmunomoduladoras, actualmente, no hay otros agentes terapéuticos autorizados en la Unión Europea (UE.) con la posibilidad de retrasar el inicio de la DM1 en estadio 3, y por lo tanto existe una necesidad no cubierta de este tipo de opciones de tratamiento.

El tratamiento estándar recomendado para la DM1 estadio 3, según las guías científicas (22, 23, 24, 25), consiste en la administración de insulina exógena. La Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente (ISPAD, del inglés Society *for Pediatric and Adolescent Diabetes*), recomienda en pacientes pediátricos y adolescentes alcanzar el objetivo de HbA1c inferior al 6,5 % cuando puede alcanzarse de forma segura e individualizada (24).

En 2022, se estimó que 8,75 millones de personas en todo el mundo padecían DM1. En Europa se diagnostican cada año 31 000 nuevos casos de DM1 en niños y adolescentes de entre 0 y 19 años (26). Se dispone de un estudio reciente publicado en 2025 (27) a partir del cual se ha estimado la incidencia de DM1 en menores de 15 años en España, a partir de los datos recogidos de la Base de datos Clínicos de Atención Primaria (DBCAP), con estimaciones de más de 20,54 casos por cada 100 000 personas-año, y con unos 1 398 nuevos casos diagnosticados al año.

2.- Datos sobre la autorización

En base al **Reglamento (CE) Nº 726/2004**, la Comisión Europea, con fecha 8 de enero de 2026 ha adoptado una Decisión para la autorización completa de teplizumab -para retrasar el inicio del estadio 3 de la DM1, en pacientes adultos y pediátricos a partir de 8 años de edad, con DM1 en estadio 2- reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la **Ficha Técnica (FT)** y el **Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR)** de teplizumab, publicados en la web de la **Agencia Europea de Medicamentos (EMA)** (28, 29).

Teplizumab fue un medicamento que recibió apoyo en su desarrollo y evaluación a través del programa PRIME (del inglés, *PRIority MEdicines*).

3.- Discusión

Teplizumab es un anticuerpo monoclonal (AcMo) que se une a CD3 (un antígeno de superficie celular presente en los linfocitos T) y retrasa la progresión de la enfermedad en pacientes con DM1 en estadio 2. El mecanismo de acción no está completamente elucidado, sin embargo, puede implicar la señalización agonista parcial que conduce a la inactivación de los linfocitos T CD8+ autorreactivos y reduce la destrucción de las células β mediada por el sistema inmunitario.

Teplizumab en su indicación para retrasar el inicio del estadio 3 de la DM1, en pacientes adultos y pediátricos a partir de 8 años de edad, con DM1 en estadio 2 se investigó en el estudio *TN-10* (30), un EC de fase II, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en 76 pacientesde 8 a 49 años de edad, con DM1 en estadio 2. La elección del brazo comparador como placebo se considera adecuada, dado que la eficacia del tratamiento se mide en retraso del inicio del estadio 3. Para la segunda indicación inicialmente solicitada, "retrasar la progresión de la DM1 en estadio 3 en adultos y niños con diagnóstico reciente de DM1 en estadio 3", el solicitante retiró la solicitud y por lo tanto no se lleva a cabo ningún análisis de los datos disponibles ni de la revisión de los mismos para la autorización.

El EC *TN-10* incluyo pacientes entre 8 y 45 años de edad, familiares de personas con DM1 y con diagnóstico de DM1 en estadio 2. Este diagnóstico requería 1) La presencia de dos o más AAC contra islotes pancreáticos (GAD65, IA-2, ZnT8, ICA e IAA) y 2) La existencia de disglucemia definida mediante una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG), por al menos uno de los siguientes criterios: glucemia en ayunas de 110 a 125 mg/dL, glucemia a las 2 horas de 140 a 199 mg/dL o glucemia ≥ 200 mg/dL a los 30, 60 o 90 minutos. La validez externa y capacidad de generalización de los resultados a pacientes sin antecedentes de familiares de primer grado con la enfermedad se ha evaluado mediante un ejercicio específico de generalización, en el que se comparó el riesgo de progresión de estadio 2 a estadio 3 de DM1 observado en el brazo placebo del estudio pivotal *TN-10* con el de una cohorte europea procedente del estudio *Fr1da*. Asimismo, dentro de la cohorte *Fr1da* se comparó el riesgo de progresión entre participantes con y sin antecedentes familiares de primer grado. Los resultados sugieren que el riesgo de progresión observado en *Fr1da* es generalizable a una población europea, independientemente de la presencia de antecedentes familiares de primer grado. Esta generalización es, además, consistente con el conocimiento del mecanismo de acción de teplizumab y de la fisiopatología de la DM1.

Los criterios de exclusión del ensayo impedían la participación de personas con condiciones que pudieran afectar la seguridad o interferir con los resultados, incluyendo diabetes ya diagnosticada o uso de medicamentos que alteren la glucosa; alteraciones importantes en análisis de sangre (linfopenia, neutropenia, trombocitopenia o anemia, o alteraciones hepáticas/de coagulación); infecciones activas o recientes, o vacunación reciente con virus vivos o inactivados; antecedentes recientes de infecciones virales importantes (EBV, CMV) o infecciones como VIH o hepatitis B/C; embarazo, lactancia o posibilidad de embarazo; y el uso de inmunosupresores o tratamientos inmunológicos previos (como anti-CD3 o AcMo recientes) también fueron criterios de exclusión.

La variable primaria de la eficacia en este estudio fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el diagnóstico de DM1 en estadio 3, variable que está en línea con las recomendaciones de la Guía de la EMA sobre el desarrollo de medicamentos para la diabetes (31). Es una variable clínica directa y relevante. La incidencia acumulada de inicio de diabetes a lo largo del tiempo desde la aleatorización en cada grupo de tratamiento se estimó utilizando el método de Kaplan-Meier (proporción de pacientes libres de diabetes en función del tiempo). El objetivo del estudio fue determinar si el tratamiento con teplizumab retrasaba o prevenía la aparición de la DM1 clínica en estadio 3. Sin embargo, aunque el estudio permitió demostrar un retraso en la aparición de la enfermedad, la duración del seguimiento no fue suficiente para determinar si teplizumab podía prevenirla, de manera que esta reivindicación fue eliminada de la solicitud de indicación por el laboratorio y se ha mantenido la de retrasar la aparición de la DM1 clínica. Los criterios utilizados para diagnosticar el paso a estadio 3 se basan en criterios glucémicos (glucosa en ayunas y test SOG, o en la presencia de una hiperglucemia inequívoca acompañada de una descompensación metabólica aguda, como la CAD). La EMA aceptó estos criterios glucémicos como adecuados para determinar el inicio de la DM1 en estadio 3; sin embargo, consideraba

que el verdadero beneficio para el paciente hubiera sido incluir la necesidad de insulina exógena como criterio de diagnóstico de estadio 3. No obstante, en *TN-10* los pacientes no fueron seguidos después de desarrollar DM1 en estadio 3 y no se recogieron de forma sistemática datos sobre el uso de insulina exógena, y tiempo hasta el inicio de insulina ni resultados posteriores al diagnóstico.

La variable secundaria fue el área bajo la curva (AUC, del inglés, *Area Under the Curve*) del péptido C tras la estimulación con una prueba SOG de 2 horas, obtenido a partir de recogidas programadas durante pruebas longitudinales (a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos). El péptido C es reconocido (32) como un importante marcador de la función de las células β que puede utilizarse en ensayos de intervención farmacológica para evaluar la preservación de la capacidad secretora endógena de insulina. Sin embargo, esta variable no fue ajustada según error de tipo 1, debido a que el estudio estaba dirigido por eventos, y el manejo de datos faltantes no fue preespecificado en el momento de reclutar a los pacientes, por lo que se considera una variable exploratoria. Las determinaciones de péptido C se realizaron a los 3 y 6 meses tras la aleatorización y, posteriormente, cada 6 meses o con mayor frecuencia cuando estaba clínicamente indicado. Una vez que un sujeto era diagnosticado de DM1 clínica, no se realizaban más pruebas de SOG. Esta interrupción en la recolección de datos (establecido así en el diseño del estudio) podría haber introducido un sesgo de selección en el análisis longitudinal de los niveles de péptido C, ya que los sujetos con progresión más rápida hacia la enfermedad dejan de aportar datos a la comparativa entre grupos.

La evaluación de la eficacia se realizó en la población por Intención de Tratar (del inglés, *Intention To Treat*). Se diseño el estudio originalmente con 144 pacientes (69 eventos) para detectar una diferencia del 50 % entre ambos grupos, pero finalmente, debido a la baja tasa de reclutamiento, se modificó el tamaño muestral a 71 pacientes (40 eventos) para detectar una diferencia del 60 % en la variable principal, con una potencia del 80 % y un error alfa de una cola de 0,025. Aunque el estudio alcanzó una potencia estadística adecuada (80 %) y alcanzó la significancia estadística para la variable principal, el reducido tamaño muestral podría limitar la generalización de los resultados, así como el análisis de diferencias entre subgrupos. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir teplizumab o placebo una vez al día mediante perfusión intravenosa durante 14 días. Se aleatorizaron en base a dos criterios de estratificación: el hospital donde se llevaba a cabo el protocolo (*TrialNet* study site) y la edad (< 18 y ≥ 18 años). Los 2 grupos de tratamiento fueron: Grupo 1: Dosis intravenosas diarias de 51 microgramos/m^2, 103 microgramos/m^2, 207 microgramos/m^2 y 413 microgramos/m^2 los días 0 a 3 del estudio, respectivamente, y 1 dosis de 826 microgramos/m^2 los días 4 a 13 del estudio. La dosis total del ciclo de 14 días fue de aproximadamente 9 034 microgramos/m^2; Grupo 2: Solo placebo intravenoso.

En este estudio, el 45 % de los pacientes eran mujeres y la mediana de edad era de 14 años de edad (el 72 % tenían <18 años de edad). Hubo desequilibrios en cuanto a la asignación a cada brazo de tratamiento (n = 44 fueron aleatorizados a teplizumab y n = 32 al brazo placebo), y además los pacientes estaban desigualmente distribuidos en cuanto a la edad (hubo más pacientes en el grupo de teplizumab con < 18 años en comparación con el grupo placebo, 81,3 % frente 65,9 %, respectivamente). En el dossier de autorización, se indicó que este desequilibrio podría haber sido debido a que en 8 de 14 centros aleatorizaron ≤ 3 pacientes, en lugar de haber sido por bloques de 4, ya que eran hospitales pequeños y no se pudo evitar. Todo ello resultó en desequilibrios en la mediana del Índice de Masa Corporal (IMC) (22 kg/m^2 vs 20 kg/m^2respectivamente). Este tema ha sido discutido en el dossier de autorización porque, aunque se presume que los pacientes del estudio desarrollaron DM1 por síntomas de hiperglucemia o una prueba de SOG confirmatoria, existe la posibilidad de que algunos individuos desarrollasen DM2 (aunque presentasen anticuerpos según los criterios de inclusión), especialmente si tenían sobrepeso. Por lo tanto, los posibles casos de DM2 podrían haber influido en los resultados, y el riesgo sería mayor en el grupo placebo (hipótesis exploratoria). No obstante, al analizarse dentro de los subgrupos de edad, estos parámetros fueron generalmente similares. Por lo tanto, se considera poco probable que el desequilibrio en el IMC haya tenido un impacto significativo en los resultados del estudio o en la interpretación de la eficacia de teplizumab. La proporción de pacientes con hermanos fue de 68,2 % en el grupo de teplizumab frente a 59 % en el grupo de placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentó 4 (34,2 %) o 5 (18,4 %) AAC positivos al

inicio. Una pequeña proporción (10,5 %) de los pacientes no tenía ni el alelo DR3 ni el DR4 de los genotipos de HLA. En este sentido, aunque la presencia de AAC y tipos de HLA se consideró desequilibrado entre los brazos de tratamiento, no se ha considerado una diferencia crucial para la interpretación de los resultados. El antecedente médico más frecuente fueron las alergias y los antecedentes de enfermedades autoinmunes fueron poco frecuentes. La mayoría de los pacientes recibió el tratamiento en estudio según lo previsto. Se suspendieron o redujeron pocas dosis por razones especificadas en el protocolo.

El análisis final se realizó hasta la fecha límite del 30 de noviembre de 2018, después de que se produjera un número suficiente de eventos (40 o más), es decir, la aparición de DM1 clínica, y de que el último paciente hubiera tenido al menos una visita posterior a la línea base. Los tiempos medianos hasta el desarrollo de DM1 clínica fueron de 24,9 meses en el grupo placebo y de 49,5 meses en los grupos tratados con teplizumab, con una diferencia aproximada de 25 meses. En el estudio *TN-10*, 20 (45 %) de los 44 pacientes tratados con teplizumab y 23 (72 %) de los 32 pacientes tratados con placebo fueron diagnosticados con DM1 en estadio 3. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 51 meses, el tratamiento con teplizumab resultó en un retraso estadísticamente significativo en el desarrollo de DM1 en estadio 3, cociente de riesgos (*Hazard ratio*, HR) de 0,41 (IC del 95 %: de 0,22 a 0,78; valor de p = 0,0066). Por lo tanto, según los resultados del análisis final, la separación de las curvas entre teplizumab y placebo aparece precozmente, y la mayor diferencia entre teplizumab y placebo se pudo observar entre los 6 meses y el primer año; sin embargo, la precisión sobre la duración del efecto disminuye con el seguimiento por el reducido número en eventos. Para los años 3-5 posteriores al tratamiento, el número de sujetos que recibieron diagnósticos de DM1 durante esos años es de 2-3 en cada brazo.

El estudio *TN-10* no fue diseñado para evaluar si había diferencias en la eficacia entre subgrupos en función de las características demográficas o de las características iniciales de la enfermedad, no obstante, se realizaron análisis de subgrupos en la variable principal en función de: edad, sexo, IMC, AAC, tipo HLA, péptido C y niveles de glucosa durante la prueba SOG. A pesar de que el estudio no tuvo una potencia suficiente para detectar diferencias notables entre subgrupos, se observaron algunas diferencias (de manera puramente exploratoria) con una respuesta aparentemente más favorable a teplizumab, como es la presencia de HLA-DR4. El solicitante presentó una curva de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta el inicio de la enfermedad según la edad y el tratamiento recibido, la edad fue uno de los criterios de estratificación. Sin embargo, el subgrupo de pacientes de ≥18 años fue especialmente pequeño, limitando la solidez de las conclusiones en ese subgrupo. No obstante, aunque la evidencia del efecto en adultos se basa en un número reducido de pacientes, dado que el mecanismo de acción (la modulación de las células T CD3+ para preservar la función de las células β) es consistente independientemente de la edad, es razonable esperar un efecto beneficioso de teplizumab en adultos con DM1 en estadio 2.

Con respecto a la variable secundaria exploratoria sobre los niveles de péptido C, el área bajo la curva del péptido C a lo largo del tiempo fue mayor en el grupo tratado con teplizumab que en el grupo placebo en los puntos temporales evaluados hasta los 66 meses, según los datos proporcionados. Los análisis MMRM (modelo mixto de medidas repetidas) de los datos transformados como ln(AUC+1) del péptido C durante 24 meses mostraron que el tratamiento con teplizumab se asoció con niveles más altos de péptido C que el placebo, lo que sugiere una mejor preservación de las células β y mayor secreción de insulina. Sin embargo, a los 54 meses el grupo placebo estaba compuesto únicamente por 3 pacientes y, a los 66 meses, por solo 2 pacientes. No hay evidencia suficiente para demostrar que este beneficio se mantenga a largo plazo y la duración real del mismo, ya que el número de pacientes disponibles en el seguimiento prolongado fue muy reducido, existían algunos desequilibrios basales entre grupos y la diferencia observada sobre los niveles de péptido C entre los grupos se mantuvo desde el mes 12 hasta aproximadamente los 24 meses, pero no aumentó posteriormente. Los análisis de subgrupos no encontraron diferencias entre los mismos y se consideran de soporte.

Se dispone también de los datos del estudio de extensión del EC *TN-10* (*PRV-031-002*), estudio abierto, multicéntrico y de un solo brazo para evaluar la seguridad de teplizumab en participantes con DM1 clínica (estadio 3). Los pacientes tratados con teplizumab y los que recibieron placebo en el estudio *TN-10* que habían desarrollado DM1 en estadio 3 después de la finalización de dicho estudio eran elegibles para inscribirse y recibir tratamiento con teplizumab dentro del plazo de un año desde el diagnóstico clínico de DM1. Todos los pacientes debían recibir un ciclo de 12 días de teplizumab administrado mediante infusiones intravenosas diarias. La variable secundaria incluía evaluar la función de las células β, utilizando como variable de valoración el AUC de péptido C tras una SOG de 4 horas. El estudio se llevó a cabo en Estados Unidos (EE.UU.) desde febrero de 2020 hasta enero de 2024. Solo participaron 6 pacientes en el estudio. A los 546 días, el uso de insulina exógena fue menor en 3 de los pacientes que habían recibido previamente teplizumab en el estudio *TN-10* que en los pacientes que habían recibido placebo. No obstante, no puede atribuirse valor concluyente a estos datos, ya que la participación en el estudio de extensión era opcional y el tamaño de la muestra era muy reducido, con un solo paciente previamente tratado con placebo.

Un análisis posterior del estudio pivotal *TN-10* (33), con un seguimiento de 923 días (aproximadamente 30,3 meses), mostró que teplizumab podría retrasar la aparición de la diabetes clínica 2,7 años (59,6 meses vs 27,1 meses; HR = 0,457; valor de p = 0,01). Sin embargo, estos resultados tienen limitaciones y deben interpretarse teniendo en cuenta el reducido tamaño muestral (n = 76) ya que el estudio no tenía potencia para detectar diferencias significativas en este nuevo escenario *post-hoc*, y el seguimiento adicional solo afectó a los pacientes que todavía no habían desarrollado diabetes (sesgo de atrición) y el tiempo mediano hasta el diagnóstico está muy influido por unos pocos pacientes del grupo teplizumab que no habían progresado a estadio 3 tras más de 72 meses (6,7 años). Al final del seguimiento (tiempo máximo de seguimiento, 80,46 meses) (34), 16 de 44 pacientes (36 %) no habían progresado a estadio 3 frente a 4 de 32 (12,5 %) en el grupo placebo (valor de p = 0,03, test exacto de Fisher). En este análisis, la mediana de tiempo hasta el diagnóstico de estadio 3 fue de 52,2 meses con teplizumab frente a 27,3 meses con placebo (valor de p=0,0026; prueba de log-rank). Los resultados del seguimiento prolongado publicado posteriormente no se han incorporado en FT, además, estos resultados de seguimiento prolongado deben interpretarse con cautela debido al reducido tamaño de la población y a las limitaciones inherentes al seguimiento observacional posterior al estudio así como las diferentes pruebas estadísticas utilizadas. En este sentido, la diferencia entre grupos puede mantenerse durante varios años, pero los datos disponibles no permiten demostrar de forma sólida un efecto prolongado hasta el año 5.

Se dispone de los resultados del estudio *PETITE-T1D* ([35]), un estudio fase IV, de brazo único y abierto donde se evaluó la seguridad y farmacocinética de un ciclo de 14 días de teplizumab en niños entre 1-8 años en estadio 2. Datos preliminares muestran un perfil de seguridad similar a los mayores de 8 años. La mediana de seguimiento fue de 51,9 semanas (rango: 3,9; 77,1 semanas). Este estudio permitió obtener la autorización de la FDA para el tratamiento en estadio 2 a partir del año de edad.

Respecto a la población con DM1 en estadio 3 de inicio reciente (a diferencia de los pacientes incluidos en el EC *TN-10* que aún estaban en un estadio 2), el estudio *PROTECT* (36), un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, demostró una reducción en el uso de insulina exógena en el grupo tratado con teplizumab en comparación con el grupo control, habiendo cumplido además su objetivo principal de preservar la función β (medida mediante el AUC del péptido C). Por el contrario, en la población del estudio *TN-10* (estadio 2), no se considera demostrado el beneficio de evitar el inicio del tratamiento con insulina o de reducir sus dosis; esto no se debe a una falta de eficacia, sino a que dicha variable no fue contemplada como un objetivo de evaluación dentro del diseño experimental del estudio *TN-10*.

Un metaanálisis de cinco estudios en pacientes con DM1 en estadio 3 (37) mostró que la pérdida de función de las células β (medida mediante péptido C) fue menor con teplizumab que con placebo. Sin embargo, debido a las diferencias metodológicas entre los estudios (diseño, criterios de inclusión, tamaño muestral y modificaciones prematuras), estos resultados no se consideran de una evidencia sólida para respaldar la indicación. En cambio, los datos del estudio

PROTECT (36) sí se consideran de soporte sobre el beneficio de teplizumab al demostrar una menor disminución de los niveles de péptido C tras el tratamiento con teplizumab frente a placebo. La preservación de la función de las células β es un factor relevante en la DM1 debido a la correlación establecida entre el control glucémico temprano y la reducción de complicaciones a largo plazo, concepto descrito como «memoria metabólica» (38). La evidencia clínica indica que el mantenimiento de niveles optimizados de HbA1c durante los primeros años tras la aparición de la enfermedad se asocia con una menor incidencia de complicaciones micro y macrovasculares en etapas posteriores. La intervención en estadios preclínicos, previa a la hiperglucemia manifiesta, tiene como objetivo el inicio al estadio 3 y optimizar el control glucémico inicial. Esta estrategia busca reducir el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas, particularmente la enfermedad renal crónica y patologías cardiovasculares, que son los principales factores determinantes de la morbilidad y mortalidad en esta población.

Se dispone de un estudio observacional (39) que evaluó por primera vez el uso de teplizumab en condiciones reales de práctica clínica después de su autorización en EE.UU. para retrasar la progresión de DM1 en estadio 2. Se analizaron 30 pacientes tratados con teplizumab frente a los que no recibieron tratamiento. Entre los 2 y 6 meses posteriores al tratamiento, los pacientes tratados con teplizumab mostraron una mejora significativa en la tolerancia a la glucosa medida por SOG, También se observó una ligera pero significativa reducción de la HbA1c, indicador del control glucémico a largo plazo. El 67 % de los pacientes mantuvo o redujo el tiempo que pasaba con glucemias elevadas según los sensores continuos de glucosa; y a nivel inmunológico, disminuyeron ciertos linfocitos T autorreactivos dirigidos contra la preproinsulina, una proteína relacionada con el ataque autoinmune a las células β pancreáticas. Esta reducción se asoció con una mejor conservación de la función pancreática (medida mediante el área bajo la curva de AUC del péptido C). Durante el seguimiento, 4 de los 30 pacientes tratados (13 %) con teplizumab progresaron a estadio 3 y 3 de los 10 pacientes no tratados (30 %) progresaron a estadio 3. Aunque el estudio no estaba diseñado para demostrar diferencias definitivas en progresión, estos datos sugieren un posible efecto protector consistente con los ensayos previos. Otro estudio retrospectivo basado en la base de datos internacional *TriNetX* ([40]) analizó datos clínicos reales de 42 personas con DM1 en estadio 2 (antes de necesitar insulina) que recibieron teplizumab. El objetivo era evaluar cuántos pacientes progresaban hasta requerir tratamiento con insulina y si los resultados observados en EC también se reproducían en la práctica habitual. Incluyó pacientes de 8 años o más tratados con teplizumab y que aún no utilizaban insulina y el seguimiento mediano fue de aproximadamente 197 días (unos 6-7 meses). De los 42 pacientes tratados, solo 7 (17 %) comenzaron tratamiento con insulina durante el seguimiento y el tiempo mediano hasta iniciar insulina fue de 293 días (aproximadamente 10 meses). En este estudio no se dispuso de grupo control. El tiempo de seguimiento de los pacientes fue reducido.

Por otro lado, tal y como comentado anteriormente, los datos de vida real del estudio *Fr1Da* (41) sugieren que la progresión natural de la DM1 observada en el grupo placebo del estudio *TN-10* es comparable a la de una cohorte europea, lo que respalda la aplicabilidad de los resultados a la población europea. Aunque no se ha demostrado directamente que los pacientes europeos respondan igual al tratamiento, sus características basales eran similares a las de los participantes del *TN-10*. También se considera razonable extrapolar el efecto de teplizumab a pacientes con distintas combinaciones de AAC, diferentes tipos de HLA y a personas sin antecedentes familiares de primer grado con DM1.

Por último, el solicitante había recibido en 2020 un asesoramiento científico del CHMP en el que se recomendaba realizar un estudio confirmatorio de fase III en la población con DM1 en estadio 2. El solicitante consideró que dicho estudio no era factible ya que el propio reclutamiento del *TN-10* fue complicado dado que no estaba establecido un cribado o detección precoz universal. En su lugar, para recopilar más datos en la población diana, el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) realizará un registro global (*OBS18565*) que incluirá un brazo control no tratado. El objetivo primario de este estudio es evaluar la seguridad de teplizumab en la población en estadio 2; y el objetivo secundario la efectividad de retrasar el desarrollo de DM1 estadio 3. El estudio incluirá 200 pacientes (150 tratados con

teplizumab y 50 no tratados). La EMA instó al solicitante en solicitar asesoramiento científico a la hora de diseñar dicho estudio observacional.

Los pacientes del EC pivotal *TN-10* del grupo de teplizumab presentaron una exposición total al medicamento comparable a la exposición total al medicamento alcanzada con la dosis total de teplizumab recomendada. Este dato es importante porque podría indicar que el régimen es representativo de la práctica clínica prevista, y también se aplica a los EA observados en el EC (perfil de seguridad que se explicará a continuación) ya que permite extrapolar el perfil de seguridad a futuros pacientes.

Cabe mencionar, con respecto al cribado, que actualmente no existe una estrategia coordinada a nivel de la UE. para el cribado ni una política armonizada para la detección precoz de la DM1. La identificación de la DM1 en estadio 2, caracterizada por la presencia de múltiples AAC contra los islotes pancreáticos y una tolerancia anormal a la glucosa, pero sin síntomas clínicos, sigue realizándose principalmente en el contexto de la investigación o de forma circunstancial en lugar de formar parte de la práctica clínica habitual en la UE. El solicitante presentó una revisión de varias iniciativas actuales y emergentes para el cribado de la DM1 en fases tempranas tanto en Europa como a nivel internacional (como *TEDDY*, *Fr1da*, *EDENT1FI*, *INNODIA DETECT* y programas nacionales en Italia, Francia, España, Alemania y otros países). Estas iniciativas muestran un apoyo creciente a la detección precoz de la DM1. No obstante, será importante seguir avanzando en la armonización entre los Estados Miembros, y a nivel nacional entre las distintas autoridades sanitarias competentes, para facilitar una implementación más amplia y su integración en la práctica clínica habitual.

Teplizumab se trata de un AcMo de administración IV (durante un mínimo de 30 minutos), utilizando una dosis basada en la superficie corporal, una vez al día durante 14 días consecutivos según indicado en FT. Se deben realizar pruebas sanguíneas de laboratorio y estar al corriente de la vacunación. Los pacientes pueden requerir pre-medicación, con el fin de reducir el riesgo y la intensidad de Eventos Adversos (EA) que suelen aparecer durante los primeros días de las infusiones, especialmente el Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC).

El conjunto de datos de seguridad agrupados para teplizumab abarca el estudio pivotal *TN-10* y 6 estudios en pacientes recientemente diagnosticados con DM1 en estadio 3 (incluyendo el estudio pivotal *PROTECT*), de los cuales uno es un estudio de extensión. En este conjunto de datos, 1 008 pacientes fueron expuestos a teplizumab y 356 pacientes al tratamiento de control. De ellos, 900 pacientes recibieron teplizumab en un entorno controlado con placebo. Se dispone de datos de seguridad más allá de 1 año para > 90 % de los pacientes, y datos más allá de 2 años para el 38,9 % de los pacientes. La población de seguridad con DM1 en estadio 2 es limitada, ya que solo 44 pacientes participaron en el EC pivotal. Además, debido a las diferencias de exposición entre el producto utilizado en el estudio *TN-10* y el producto comercial, la posología propuesta es aproximadamente un 25 % superior a la utilizada en dicho estudio. No obstante, se dispone de experiencia con la dosis autorizada en EE.UU., donde se estima que 414 pacientes han sido tratados con teplizumab para la indicación de DM1 en estadio 2. Los EAG y los EA notificados coinciden, en general, con el perfil de seguridad observado en el EC. Asimismo, los datos de seguridad de estos 6 estudios en pacientes con diagnóstico reciente de DM1 en estadio 3 son favorables, y se espera que el perfil de seguridad sea similar entre ambas poblaciones (estadio 2 y estadio 3).

Los EA notificados con más frecuencia durante el EC fueron linfopenia (75 %), leucopenia (58 %), neutropenia (37 %) y erupción cutánea (36 %). El EA grave (EAG) más frecuente fue el SLC (0,9 %). Otros EAG fueron alanina aminotransferasa (ALT) elevada (0,2 %), aspartato aminotransferasa (AST) elevada (0,2 %), linfopenia (0,2 %), neutropenia (0,2 %) e infección (0,2 %).

Los EA relacionados con “trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” se notificaron con mayor frecuencia en el brazo de teplizumab, y fueron casos transitorios, salvo un caso de anafilaxia y un caso de reacción cutánea generalizada. El SLC es un riesgo asociado al tratamiento, su uso adecuado y monitorización estrecha quedan reflejados en la FT. Con respecto a los incrementos de los valores de transaminasas tras el tratamiento con teplizumab no en todos los casos las

elevaciones son secundarias al SLC. Solo el 17,7 % de los pacientes con valores de ALT superiores a tres veces el límite superior de la normalidad presentaron también SLC, por lo que el mecanismo subyacente no está completamente esclarecido. Es por ello que, en FT, se incluyen recomendaciones para la monitorización de la función hepática durante el tratamiento. Por otro lado, el medicamento produce una reducción temporal y reversible del número de linfocitos circulantes debido a su redistribución periférica por su mecanismo de acción, que aparece en las primeras semanas y se revierte a partir del día 6 hasta normalizarse en el día 45 en la mayoría de los pacientes (¡Error! Marcador no definido.). E ste efecto se observó en aproximadamente el 80 % de los pacientes. La aparición de linfopenia transitoria no parece asociarse a un incremento global del riesgo de infecciones (55,3 % en el grupo teplizumab frente a 55,1 % en el grupo control en el análisis conjunto de estudios), en consonancia con la ausencia de depleción de células T. Sin embargo, el EA de especial interés «enfermedad aguda tipo mononucleosis» fue más frecuente con teplizumab que con el control (10,1 % frente a 5,3 %). Aunque la CAD no se incluyó como EA ni como advertencia específica en la FT de teplizumab, durante la evaluación regulatoria, en el conjunto de datos de seguridad, se señaló un mayor número de casos en la población expuesta a teplizumab (21 casos; 2,1 %) frente al grupo control (1 caso; 0,3 %), lo que motivó comentarios por parte de algunos evaluadores del CHMP por lo paradójico que podría resultar (si teplizumab modula los linfocitos T autorreactivos y retrasa la destrucción de la célula β, se podría esperar menos pérdida de insulina y, por tanto, menos eventos de CAD), y se discutió la conveniencia de incluir una advertencia específica, si bien finalmente no se estableció una relación causal directa con el tratamiento (42). Además, en el ensayo pivotal *TN-10*, en pacientes con estadio 2 de DM1, no hubo ningún episodio de CAD en el momento de la aparición de la diabetes. La CAD es una emergencia médica grave que ocurre en pacientes con diabetes, en particular con DM1, que puede provocar deshidratación grave, alteraciones importantes de electrolitos, edema cerebral (raro pero muy grave), coma o incluso la muerte. Entre los posibles factores desencadenantes se encuentran un déficit de insulina, la omisión o interrupción de dosis de insulina, así como infecciones u otras enfermedades o situaciones de estrés fisiológico. Por último, debido a su mecanismo de acción, no puede excluirse por completo un posible aumento del riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, leucemia), aunque no existe evidencia. Las neoplasias malignas se incluyen como un riesgo potencial importante que se monitorizará apropiadamente.

Para mitigar los riesgos asociados a teplizumab, se han establecido medidas rutinarias de minimización de riesgos, incluida la prescripción médica restringida. Además, se implementarán medidas adicionales consistentes en una guía para profesionales sanitarios y una guía para pacientes. Asimismo, se llevará a cabo un estudio post-autorización para evaluar la efectividad de estas medidas (*OBS21717*). Se llevará a cabo también un estudio de post-autorización basado en un registro global (*OBS18565*) para evaluar la seguridad a largo plazo, incluido el efecto sobre el crecimiento en pacientes de 8 a <18 años.

Se dispone de un estudio observacional que analizó la seguridad de teplizumab en la práctica clínica real utilizando la base de datos de farmacovigilancia de la FDA (*FAERS*) (43), que recoge notificaciones espontáneas de EA de medicamentos. Se llevó a cabo un análisis de 847 EA relacionados con teplizumab (procedentes de 243 pacientes), se usaron distintos métodos estadísticos de farmacovigilancia y se analizó un periodo de datos de 20 años 2004-2024. Los EA más frecuentemente reportados (> 5 %) están en consonancia con los del EC: náuseas, erupción cutánea, fatiga, cefalea y fiebre; con casos menos frecuentes pero relevantes de SLC, reacciones alérgicas/hipersensibilidad, alteraciones hepáticas, linfopenia y casos aislados de reactivación de virus de Epstein-Barr (EBV).

A día de hoy, la principal terapia es el tratamiento con insulina exógena una vez que se ha alcanzado el estadio 3 de DM1. En este mismo estadio 3, el trasplante alogénico de células de los islotes pancreáticos o la terapia celular con islotes, utilizados junto con inmunosupresión concomitante, se han introducido recientemente y constituyen un tratamiento no estándar para la DM1 clínicamente manifiesta, que representa una población con una enfermedad más avanzada que la DM1 en fases tempranas. Estos tratamientos pueden considerarse cuando las personas experimentan hipoglucemias graves a pesar de recibir un manejo intensivo de la diabetes y una adecuada educación diabetológica.

Sin embargo, a día de hoy, persiste la necesidad médica no cubierta dado que teplizumab es el único medicamento autorizado con capacidad demostrada para retrasar el inicio de la DM1 del estadio 2 al estadio 3 pero persisten interrogantes acerca de la duración de este efecto y de sus beneficios clínicos a largo plazo. Otros tratamientos que han sido estudiados fuera de ficha técnica (*off-label*) con el objetivo de preservar la función de las células β pancreáticas y ralentizar la progresión de la enfermedad son verapamilo, y rituximab, en pacientes en estadio 3 aunque ninguno está autorizado para esta indicación.

Retrasar la aparición del estadio 3 de DM1, inmunomodulando la progresión de la diabetes, supone un beneficio clínico significativo para los pacientes porque puede permitir retrasar el inicio del tratamiento con insulina. Especialmente en los niños pequeños y sus cuidadores, el manejo de la DM1, incluidas las inyecciones de insulina y la monitorización de la glucosa en sangre, puede suponer una importante carga física, emocional y organizativa; además se considera que cada año de aplazamiento de la enfermedad y/o retraso de la aparición del inicio del período denominado "luna de miel" podría aportar un beneficio en términos de retraso de los riesgos y comorbilidades asociados, en particular a nivel renal y cardiovascular. Asimismo, retrasar la progresión al estadio 3 podría contribuir a reducir la proporción de pacientes cuyo diagnóstico se produce tras un debut con CAD, una complicación aguda potencialmente grave y una de las formas de presentación más frecuentes de la DM1. Ello podría traducirse, además, en una menor carga derivada del manejo de la enfermedad para los pacientes y sus cuidadores, así como en una reducción de la carga asistencial. La carga de la enfermedad puede influir en resultados como calidad de vida relacionada con la salud, adherencia, y necesidad de recursos. En este contexto, en pacientes ya diagnosticados con DM1, un control intensivo de la glucosa (mantener la glucemia lo más cerca posible de lo normal mediante múltiples mediciones y ajustes de insulina) ha demostrado favorecer la preservación de la función residual de las células β, reflejada en niveles más elevados de péptido C (44), así como reducir la mortalidad a largo plazo (45). Estos hallazgos podrían respaldar la hipótesis de que una intervención aún más precoz (antes de la manifestación clínica de la enfermedad) podría optimizar significativamente los resultados en salud y retrasar la progresión de la patología. En este escenario, teplizumab constituye una opción terapéutica innovadora para niños y adultos con DM1 en estadio 2, una fase presintomática en la que los pacientes aún no requieren tratamiento con insulina al no haber desarrollado la enfermedad clínica. No obstante, aunque esta estrategia de modulación inmunitaria ofrece la posibilidad de retrasar el inicio hacia la DM1 establecida, el impacto a largo plazo de esta intervención en una población asintomática todavía no se conoce completamente.

A la vista de los datos presentados en el informe, se considera que teplizumab es el primer tratamiento autorizado en esta indicación (ya que en la actualidad no se dispone de otros medicamentos en esta indicación y la única intervención que contemplan los expertos clínicos es la vigilancia activa periódica de aquellos sujetos con riesgo conocido de DM1), con un componente innovador, que ha demostrado retrasar la aparición de la DM1 clínica. Las principales limitaciones encontradas al desarrollo clínico de teplizumab son: un reducido número de pacientes que pudieron ser incluidos, así como el reducido número en eventos con mayor seguimiento a largo plazo en el estudio de fase II, y la ausencia de un estudio de fase III. El efecto en el estudio de fase II fue estadísticamente significativo y clínicamente relevante, pero se mantiene la incertidumbre sobre la generalización y validez externa de los resultados. La enfermedad estudiada tiene una población limitada, detectable solo con procesos de screening (cribado) lo que hace complejo la inclusión de un número mayor de pacientes en los EC, además el periodo de seguimiento del evento principal (desarrollo de DM1 clínica/estadio 3) es muy prolongado (años).

En el EC *TN-10* se ha demostrado, tras una mediana de tiempo de seguimiento de 51 meses, que el tratamiento con teplizumab resultó en un retraso estadísticamente significativo en el desarrollo de DM1 en estadio 3 que se traduce en una diferencia aproximada de 25 meses. La evidencia disponible muestra un retraso de la aparición de la DM1, especialmente relevante en el primer año (aunque las curvas de Kaplan-Meier no se cruzan en ningún momento), y la precisión sobre la duración del efecto más allá del primer año, disminuye con el seguimiento por el reducido número en eventos.. No obstante, para establecer un verdadero efecto modificador de la DM1 (46), hubiera sido pertinente observar una estabilización a largo plazo de la función de las células β y una divergencia sostenida en las curvas de

necesidad de insulina, es decir demostrar que dicho efecto se mantiene a largo plazo y que se traduce en una modificación sostenida de la función β-pancreática y de la evolución clínica, incluyendo, tras el desarrollo del estadio 3, variables como los requerimientos de insulina exógena. Por ello, un seguimiento más prolongado habría aportado evidencia adicional sobre la persistencia del efecto. El perfil de seguridad de teplizumab puede describirse como coherente con su mecanismo de acción inmunomodulador, caracterizado principalmente por EA transitorios y generalmente leves a moderados (como linfopenia y reacciones cutáneas), junto con riesgos relevantes pero manejables como el SLC y alteraciones hepáticas, sin señales claras de toxicidad irreversible en los estudios disponibles.

4.- Conclusión

Teplizumab se ha autorizado para retrasar el inicio del estadio 3 de la DM1, en pacientes adultos y pediátricos a partir de 8 años de edad, con DM1 en estadio 2. Esta autorización se basa en los resultados del EC pivotal *TN-10* (30), un estudio de fase II, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en el que se incluyeron 76 pacientes con DM1 en estadio 2, con edades comprendidas entre los 8 y 49 años de edad.

En términos de eficacia, tras una mediana de seguimiento de 51 meses (4,25 meses), en el estudio pivotal se estableció un diagnóstico de DM1 clínica en 43 pacientes (55 %), 20/44 (45 %) en el grupo de teplizumab y 23/32 (72 %) en el grupo placebo. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de DM1 fue 24,9 meses en el grupo placebo y 49,5 meses en el grupo de teplizumab. Es decir, durante el seguimiento, el grupo teplizumab tuvo una tasa instantánea de diagnóstico DM1 clínica estadísticamente significativa bajo el modelo de riesgos proporcionales de Cox (HR = 0,41; IC95 %: 0,22 a 0,78; valor de p = 0,0066). Los análisis de subgrupos de la variable principal, en general, fueron consistentes, sin observarse diferencias claras que indiquen que el efecto del medicamento dependa de forma importante de un subgrupo concreto. Estos resultados deben interpretarse de forma prudente por el tamaño muestral reducido y las limitaciones derivadas que se han mencionado previamente. Como variable secundaria se estudió el cambio en las respuestas de péptido C como indicativo de preservación de la función de las células β pancreáticas. Los datos del AUC de los valores de péptido C a los 24 meses postratamiento indicaron que el tratamiento con teplizumab se asoció con niveles más altos de péptido C que el placebo, pero estos resultados se consideran exploratorios, de soporte porque la variable no estaba ajustada.

Teplizumab retrasa la aparición de la DM1 clínica, siendo especialmente relevante la diferencia entre teplizumab y placebo el primer año tras el tratamiento (entre los 6-12 meses).La diferencia del efecto entre ambos grupos puede mantenerse durante varios años según muestran las curvas de Kaplan-Meier pero los datos disponibles no permiten demostrar de forma sólida un efecto prolongado continuo hasta el año 5, debido al reducido número de pacientes y eventos observados en el seguimiento a largo plazo. Los estudios de vida real de teplizumab muestran que su uso en la práctica clínica mantiene un perfil de seguridad consistente y sugiere que puede retrasar la progresión de la DM1 y preservar la función de las células β, aunque con evidencia aún limitada por el tamaño y el seguimiento de los estudios.

Con respecto a las incertidumbres, cabe mencionar que, aunque los brazos no estuvieron totalmente equilibrados en cuanto a algunas de las características de los pacientes y datos basales, no se espera que hayan podido tener un impacto en los resultados. El subgrupo de pacientes de ≥ 18 años fue especialmente pequeño (n = 21), limitando la solidez de las conclusiones y certezas sobre el beneficio del tratamiento con teplizumab en ese subgrupo, si bien por el mecanismo de acción de teplizumab no se esperan diferencias importantes.

En cuanto a la seguridad, teplizumab presenta un perfil de seguridad generalmente bien tolerado y manejable en los EC y de vida real, con EA frecuentes en su mayoría leves o moderados, transitorios, como náuseas, cefalea, erupciones cutáneas, fatiga y reacciones relacionadas con la infusión, que suelen aparecer de forma temprana y autolimitarse. No obstante, también se han descrito eventos menos frecuentes, pero clínicamente relevantes, como el SLC, reacciones de hipersensibilidad, alteraciones transitorias de las enzimas hepáticas y hepatotoxicidad, así como linfopenia, que requieren una monitorización estrecha, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. En raras ocasiones se han notificado infecciones o reactivaciones virales, lo que refuerza la necesidad de vigilancia inmunológica. En definitiva, aunque el medicamento es globalmente bien tolerado, su uso debe acompañarse de un control clínico y analítico cuidadoso para detectar y manejar precozmente los EA potencialmente graves. Se desconoce el impacto a largo plazo de la inmunomodulación en esta población. Estas incertidumbres son especialmente relevantes en esta población en estadio 2, donde los individuos son pacientes pediátricos o jóvenes, asintomáticos y aún no requieren tratamiento para la DM1 clínica. Además, la autorización del medicamento viene acompañada de medidas de minimización de riesgos, tanto rutinarias como adicionales. Asimismo, se han establecido actividades adicionales de farmacovigilancia, entre las que se incluyen un estudio de registro de pacientes con seguimiento prospectivo, que

permitirá obtener evidencia adicional sobre la efectividad y seguridad de teplizumab a largo plazo, y una encuesta destinada a evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.

En España no existe actualmente un programa nacional de cribado poblacional para DM1 en estadios preclínicos. El impacto poblacional del tratamiento y la equidad en su utilización dependerán de la implementación de circuitos coordinados de cribado/confirmación diagnóstica, derivación, monitorización y administración. No obstante, a nivel asistencial existe la posibilidad de realizar un cribado de AAC frente a islotes pancreáticos en familiares de primer grado de pacientes con DM1 o aquellos con un riesgo genético conocido de desarrollar la enfermedad (según el documento de consenso publicado por las sociedades SED, SEEN y SEEP). Así mismo, este documento de consenso incluye la recomendación de evaluar la viabilidad del diagnóstico mediante estudios piloto de cribado poblacional. En este sentido, cabe señalar además que, existe la necesidad de implementar un protocolo de cribado y derivación coordinada desde Pediatría y Atención Primaria hacia las unidades de Endocrinología, dado que la mayoría de las pacientes con DM1 no tienen familiares de primer grado afectos, resulta importante diseñar programas de cribado y derivación que puedan incluir más muestra poblacional. Cabe mencionar, que, en cualquier caso, la ausencia de un cribado nacional no determina la respuesta individual al tratamiento, aunque si limita el número de candidatos al tratamiento, y por ende, la evaluación en vida real del efecto del tratamiento.

Teplizumab constituye el primer y único tratamiento farmacológico autorizado para retrasar el inicio de la DM1 clínica, (estadio 3) (frente a la vigilancia activa periódica), en pacientes adultos y pediátricos a partir de 8 años de edad, con DM1 en estadio 2. Teplizumab ha demostrado un beneficio moderado, ha demostrado un retraso clínicamente importante especialmente relevante el primer año tras el tratamiento. Persisten las incertidumbres con respecto al tamaño muestral del estudio, la duración del beneficio, la necesidad de retratamiento y la efectividad y seguridad a largo plazo, pero la incorporación de datos procedentes de la práctica clínica real y de un mayor número de pacientes permitirá ampliar la evidencia disponible y caracterizar mejor los resultados a largo plazo.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Diabetes (SED), la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Diabetes (FEDE), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1 Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Oct;10(10):741-760.

2 Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, 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):529-545.

3 American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 2026;49(Suppl. 1):S27–S49

4 Alvarado-Martel D, Velasco R, Sánchez-Hernández RM, Carrillo A, Nóvoa FJ, Wägner AM. Quality of life and type 1 diabetes: a study assessing patients' perceptions and self-management needs. Patient Prefer Adherence. 2015 Sep 14;9:1315-23.

5 Gómez-Peralta F, Menéndez E, Conde S, Conget I, et Novials A. Clinical characteristics and management of type 1 diabetes in Spain. The SED1 study. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2021 Nov;68(9):642-653.

6 Sherr JL, Laffel LM, Liu J, Wolf W, Bispham J, Chapman KS, et al. Severe Hypoglycemia and Impaired Awareness of Hypoglycemia Persist in People With Type 1 Diabetes Despite Use of Diabetes Technology: Results From a Cross-sectional Survey. Diabetes Care. 2024 Jun 1;47(6):941-947.

7 Díaz-Soto G, Pérez-López P, Férnandez-Velasco P, Bahillo-Curieses P, de la O Nieto de la Marca M, Jimenez R, et al. Quality of life, diabetes-related stress and treatment satisfaction are correlated with glycemia risk index (GRI), time in range and hypoglycemia/hyperglycemia components in type 1 diabetes. Endocrine. 2024 Oct;86(1):186-193.

8 Rodríguez-Almagro J, García-Manzanares Á, Lucendo AJ, et Hernández-Martínez A. Health-related quality of life in diabetes mellitus and its social, demographic and clinical determinants: A nationwide cross-sectional survey. J Clin Nurs. 2018 Nov;27(21-22):4212-4223.

9 Bellido V, Duque N, Newson RS, Artime E, Spaepen E, Rubio de Santos M, et al. The Burden of Suboptimal Insulin Dosing in People with Diabetes in Spain: Barriers and Solutions from the Physician Perspective. Patient Prefer Adherence. 2024 Jan 16;18:151-164.

10 Cebrián-Cuenca A, Villar-Taibo R, Bellido V et Pinés P. Consecuencias de la inadecuada adherencia terapéutica en diabetes mellitus y propuestas de mejora. Atención Primaria Práctica 6 (2024) 100207.

11 Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015 Oct;38(10):1964-74.

12 Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med. 1986 May 22;314(21):1360-8.

13 Riley WJ, Maclaren NK, Krischer J, Spillar RP, Silverstein JH, Schatz DA, Schwartz S, Malone J, Shah S, Vadheim C, et al. A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. N Engl J Med. 1990 Oct 25;323(17):1167-72.

14 Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Oct 23;104(43):17040-5.

15 Sosenko JM, Palmer JP, Greenbaum CJ, Mahon J, Cowie C, Krischer JP, et al. Patterns of metabolic progression to type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. Diabetes Care. 2006 Mar;29(3):643-9.

16 Tsai EB, Sherry NA, Palmer JP, Herold KC. The rise and fall of insulin secretion in type 1 diabetes mellitus. Diabetologia. 2006 Feb;49(2):261-70.

17 Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015 Oct;38(10):1964-74.

18 Sims EK, Besser REJ, Dayan C, Geno Rasmussen C, Greenbaum C, Griffin KJ, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. Diabetes. 2022 Apr 1;71(4):610-623.

19 Edelman SV, Agardh D, Cui N, Hao L, Wieloch M, Meneghini L. Risk of new-onset type 1 diabetes in individuals with celiac disease and thyroid disease-An observational study. Diabetes Obes Metab. 2025 Aug;27(8):4229-4238.

20 Martínez-Brocca MA, Bellido V, Cardona-Hernandez R, Castaño L, Conget I, Fernández A, et al. Executive summary. Screening, staging and follow-up of type 1 diabetes in preclinical stages: Consensus of the scientific societies SED, SEEN and SEEP. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2025 Nov;72(9):501639.

21 Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, Speake C, Casteels K, Driscoll KA, Jacobsen L, Craig ME, Haller MJ. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2022 Dec;23(8):1175-1187.

22 American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 2026;49(Suppl. 1):S183–S215.

23 Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline. Reference number:NG17. Published: 26 August 2015. Last updated: 17 August 2022.

24 Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T,. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2021 Dec;64(12):2609-2652. Erratum in: Diabetologia. 2022 Jan;65(1):255.

25 de Bock M, Agwu JC, Deabreu M, Dovc K, Maahs DM, Marcovecchio ML, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Glycemic Targets. Horm Res Paediatr. 2024;97(6):546-554.

26 International Diabetes Federation 2021. IDF Diabetes Atlas 10th edition.

27 Conde Barreiro S, González Pelegrín B, Quevedo Beneyto B, Feja Solana C, Malo Aznar C, Rojo-Martínez G, et al. Estimation of the incidence and prevalence of type 1 diabetes mellitus in children under 15 years of age in Spain. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2025 Aug-Sep;72(7):501591.

28 Ficha técnica de teplizumab (Teizeild ®).

29 Teplizumab (Teizeild ®). European Public Assessment Report, EPAR. EMA/39938/2026. November 2025. Procedure No. EMEA/H/C/005496/0000.

30 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 Aug 15;381(7):603-613. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):586.

31 European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (Revision 2). Reference: CPMP/EWP/1080/00 Rev.2. Effective date: 1 January 2024.

32 Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, 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 Jan;53(1):250-64.

33 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 Mar 3;13(583):eabc8980.

34 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 Aug 13;134(18):e177492.

35 Gitelman SE, Simmons K, Sherr JL, Leichter SB, Quattrin T, Russell WE, et al. Safety and pharmacokinetics of teplizumab in children less than 8 years of age with stage 2 type 1 diabetes. Diabetologia. 2026 Feb;69(2):330-342.

36 Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, et al. Teplizumab and β-Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2023 Dec 7;389(23):2151-2161.

37 Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β-Cell Function. Diabetes Care. 2023 Oct 1;46(10):1848-1856.

38 Rawshani A, Eliasson B, McGuire DK, Sattar N, Gerstein HC, Isufi J, et al. Association of Age at Type 1 Diabetes Onset With Survival, Cardiovascular, and Kidney Outcomes: A Nationwide Cohort Study. Diabetes Care 2026; 49(11): 1-9.

39 Karakus KE, Chesshir L, Walker S, Baschal EE, McDaniel KA, Triolo TM. Teplizumab treatment for stage 2 type 1 diabetes: a real-world evaluation of metabolic and immunological outcomes. Diabetologia. 2026 May;69(5):1164-1175.

40 Mahesh S, Anson M, Malik RA, Cuthbertson DJ, Alam U. Real-world evaluation of teplizumab in type 1 diabetes: Progression to insulin requirement. Diabetes Obes Metab. 2026 Mar;28(3):2425-2430.

41 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 Mar 1;49(3):393-400.

42 APPENDIX. DIVERGENT POSITION DATED 13 November. Teizeild EMEA/H/C/005496/0000.

43 Wang C, Wang Y, Zheng W, Wu J, Shen Y, Ji J et al. Assessment of Adverse Events of Teplizumab: A Real-world Pharmacovigilance Study Based on the FDA Adverse Event Reporting System. Clinical Therapeutics. 2025. 47 (12): 1143-1148.

44 Effect of Intensive Therapy on Residual β-Cell Function in Patients with Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial: A Randomized, Controlled Trial. Ann Intern Med.1998;128:517-523.

45 Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group; Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. JAMA. 2015 Jan 6;313(1):45-53.

46 Mathieu C, Sims EK, Chatenoud L, James EA, Atkinson MA, Herold KC. Toward Disease-Modifying Therapies in Type 1 Diabetes: Focus on Teplizumab. Diabetes Care. 2026 Mar 1;49(3):365-374.