

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tirzepatid (Mounjaro®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 C

Zur Behandlung von Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik	34
4.2.1 Fragestellung	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	38
4.2.3 Informationsbeschaffung	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	45
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika der Studienpopulationen	49
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der betrachteten Endpunkte	51
4.2.5.2.2.1 Mortalität	52
4.2.5.2.2.2 Morbidität	53
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit	66
4.2.5.2.2.4 Sicherheit	67
4.2.5.2.2.5 Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens	71
4.2.5.2.3 Statistische Methoden	72
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	76
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	77
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	78
4.2.5.5.1 Durchgeführte Subgruppenanalysen	78
4.2.5.5.2 Berücksichtigte Subgruppenmerkmale	79
4.2.5.5.3 Statistische Methoden	82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	83
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	85
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	85
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	93

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	95
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	96
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	97
4.3.1.2.1.1 Analysepopulationen	101
4.3.1.2.1.2 Patientencharakteristika.....	102
4.3.1.2.1.3 Studiendesign	109
4.3.1.2.1.4 Behandlungs- und Beobachtungsdauer	114
4.3.1.2.1.5 Eignung der Studie für die Nutzenbewertung	116
4.3.1.2.1.6 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	129
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	129
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	130
4.3.1.3.1 Gesamt mortalität	131
4.3.1.3.2 HbA _{1c} -Wert	137
4.3.1.3.2.1 Änderung des HbA _{1c} -Wertes gegenüber dem Ausgangswert	138
4.3.1.3.2.2 Anteil der Patienten, die einen HbA _{1c} -Wert ≤6,5% bzw. <5,7% erreicht haben	141
4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Änderung des HbA _{1c} -Wertes	142
4.3.1.3.3 Körpergewicht.....	144
4.3.1.3.3.1 Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert.....	145
4.3.1.3.3.2 Anteil der Patienten, die ihr Körpergewicht um mindestens 5%, 10% bzw. 15% reduziert haben	149
4.3.1.3.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Körpergewicht ..	152
4.3.1.3.4 Renale Morbidität.....	153
4.3.1.3.4.1 Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr.....	155
4.3.1.3.4.2 Kombiniertes renales Endpunkt.....	156
4.3.1.3.4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Renale Morbidität	157
4.3.1.3.5 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	158
4.3.1.3.5.1 Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	160
4.3.1.3.5.2 Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert	161
4.3.1.3.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS.....	161
4.3.1.3.6 Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL	163
4.3.1.3.6.1 Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem APPADL erreicht haben.....	165
4.3.1.3.6.2 Änderung des APPADL-Wertes gegenüber dem Ausgangswert	166

4.3.1.3.6.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL	167
4.3.1.3.7 Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP	168
4.3.1.3.7.1 Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem IW-SP erreicht haben	170
4.3.1.3.7.2 Änderung des IW-SP-Wertes gegenüber dem Ausgangswert.....	171
4.3.1.3.7.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP	172
4.3.1.3.8 Therapiezufriedenheit mittels DTSQ.....	173
4.3.1.3.8.1 Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 2,7 Punkte im Fragebogen DTSQc erreicht haben	175
4.3.1.3.8.2 Änderung des DTSQ-Wertes gegenüber dem Ausgangswert	176
4.3.1.3.8.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Therapiezufriedenheit mittels DTSQ.....	176
4.3.1.3.9 Jegliche unerwünschte Ereignisse.....	177
4.3.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	181
4.3.1.3.11 Subgruppenanalysen	201
4.3.1.3.11.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	203
4.3.1.3.11.2 Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen.....	208
4.3.1.3.11.3 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion.....	213
4.3.1.3.11.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen	217
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien	218
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	218
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	218
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	218
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	219
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	219
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	219
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	222
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	222
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	222
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	223
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	223
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	224
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	224
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	226
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	226
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	226
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	226
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	227
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	227
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	227
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	228

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	228
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	229
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	229
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	230
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	241
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	242
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	242
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	242
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	243
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	243
4.6	Referenzliste.....	244
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	260
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	264
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	266
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	267
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	300
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	314
Anhang 4-G	: Zusätzliche Analysen zu den gepoolten Tirzepatid-Studienarmen.....	391
Anhang 4-G.1	: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	391
Anhang 4-G.1.1	: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC.....	391
Anhang 4-G.1.2	: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT.....	393
Anhang 4-G.1.3	: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC	394
Anhang 4-G.1.4	: Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT	395
Anhang 4-G.1.5	: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC.....	396
Anhang 4-G.1.6	: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT.....	397
Anhang 4-G.1.7	: UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC und PT	398
Anhang 4-G.2	: Subgruppenanalysen.....	406
Anhang 4-G.2.1	: HbA _{1c} -Wert.....	406
Anhang 4-G.2.2	: Körpergewicht	444
Anhang 4-G.2.3	: Renale Morbidität	485
Anhang 4-G.2.3.1	: Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr	485
Anhang 4-G.2.3.2	: Kombiniertes renaler Endpunkt	489
Anhang 4-G.2.4	: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	493
Anhang 4-G.2.5	: Jegliche unerwünschte Ereignisse	505
Anhang 4-G.2.6	: UE von besonderem Interesse	523
Anhang 4-G.2.7	: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT.....	531
Anhang 4-G.2.7.1	: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC... ..	531
Anhang 4-G.2.7.2	: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT	534
Anhang 4-G.2.7.3	: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC.....	544
Anhang 4-G.2.7.4	: Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT.....	544

Anhang 4-G.2.7.5 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC	544
Anhang 4-G.2.7.6 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT	544
Anhang 4-G.3 : Jegliche unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Schweregrade „mild“ und „moderat“	545
Anhang 4-H : Zusätzliche Analysen zu den einzelnen Tirzepatid-Studienarmen	552
Anhang 4-H.1 : Studiendesign und Studienpopulationen	552
Anhang 4-H.1.1 : Demografische Merkmale	552
Anhang 4-H.1.2 : Krankheitsspezifische Merkmale.....	556
Anhang 4-H.1.3 : Kardiovaskuläres Risiko	562
Anhang 4-H.1.4 : Behandlungs- und Beobachtungsdauer.....	564
Anhang 4-H.1.5 : Werte der Blutzuckerselbstmessung im Studienverlauf	567
Anhang 4-H.1.6 : Antihypertensive Therapie der Studienpopulation zu Baseline und während der Studie	568
Anhang 4-H.1.7 : Lipidsenkende Therapie der Studienpopulation zu Baseline und während der Studie	578
Anhang 4-H.1.8 : Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz im Studienverlauf	582
Anhang 4-H.2 : Rücklaufquoten für patientenberichtete Endpunkte	585
Anhang 4-H.3 : Ergebnisse zu Endpunkten	587
Anhang 4-H.3.1 : Gesamtmortalität.....	587
Anhang 4-H.3.2 : HbA _{1c} -Wert.....	589
Anhang 4-H.3.3 : Körpergewicht	612
Anhang 4-H.3.4 : Renale Morbidität - Kombiniertes renaler Endpunkt.....	644
Anhang 4-H.3.5 : Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	647
Anhang 4-H.3.6 : Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL.....	655
Anhang 4-H.3.7 : Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP	659
Anhang 4-H.3.8 : Zufriedenheit mit der Diabetesbehandlung mittels DTSQ	663
Anhang 4-H.3.9 : Jegliche unerwünschte Ereignisse	667
Anhang 4-H.3.10 : Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	676
Anhang 4-H.3.10.1 : Schwere Hypoglykämien	676
Anhang 4-H.3.10.2 : Nächtliche schwere Hypoglykämien	676
Anhang 4-H.3.10.3 : Schwere anhaltende Hyperglykämie.....	676
Anhang 4-H.3.10.4 : Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien	677
Anhang 4-H.3.10.5 : Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien.....	701
Anhang 4-H.3.10.6 : Pankreatitis.....	703
Anhang 4-H.3.10.7 : Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie	704
Anhang 4-H.3.10.8 : Malignitäten	705
Anhang 4-H.3.10.9 : Schwere kardiovaskuläre Ereignisse.....	711
Anhang 4-H.3.10.10 : Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen.....	721
Anhang 4-H.3.10.11 : Überempfindlichkeit	729
Anhang 4-H.3.10.12 : Reaktionen an der Injektionsstelle	737
Anhang 4-H.3.10.13 : Diabetische Retinopathien	741
Anhang 4-H.3.10.14 : Akute Erkrankungen der Gallenblase	745
Anhang 4-H.3.10.15 : Erkrankungen der Leber	749

Anhang 4-H.3.10.16 : Schwere gastrointestinale Ereignisse	756
Anhang 4-H.3.10.17 : Akute renale Ereignisse	758
Anhang 4-H.3.10.18 : Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose.....	764
Anhang 4-H.3.10.19 : Amputation / periphere Revaskularisation.....	765
Anhang 4-H.3.10.20 : Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten.....	766
Anhang 4-H.3.10.21 : Dehydrierung	770
Anhang 4-H.3.11 : Ergebnisse für die MedDRA Preferred Terms „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“	776
Anhang 4-H.4 : Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	789
Anhang 4-H.4.1 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC.....	789
Anhang 4-H.4.2 : Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT.....	796
Anhang 4-H.4.3 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC	800
Anhang 4-H.4.4 : Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT	802
Anhang 4-H.4.5 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC.....	803
Anhang 4-H.4.6 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT.....	805
Anhang 4-H.4.7 : UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC und PT	807

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie SURPASS-4.....	24
Tabelle 4-3: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien für die Nutzenbewertung von Tirzepatid	35
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	38
Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-13: Analysepopulationen (SURPASS-4)	101
Tabelle 4-14: Demografische Merkmale – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SURPASS-4) (mITT-Population).....	102
Tabelle 4-15: Krankheitsspezifische Merkmale – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SURPASS-4) (mITT-Population).....	105
Tabelle 4-16: Kardiovaskuläres Risiko – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SURPASS-4) (mITT-Population).....	108
Tabelle 4-17: Titrationsschema für Insulin glargin (U100) in der Studie SURPASS-4	113
Tabelle 4-18: Behandlungsdauer in der Studie SURPASS-4 (mITT-Population).....	115
Tabelle 4-19: Beobachtungsdauer je Endpunkt in der Studie SURPASS-4 (mITT-Population)	115
Tabelle 4-20: Werte der Blutzuckerselbstmessung im Studienverlauf	117
Tabelle 4-21: Antihypertensive Therapie der Studienpopulation zu Baseline.....	118
Tabelle 4-22: Antihypertensive Therapie der Studienpopulation während der Studie	121
Tabelle 4-23: Lipidsenkende Therapie der Studienpopulation zu Baseline.....	125

Tabelle 4-24: Lipidsenkende Therapie der Studienpopulation während der Studie	126
Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität	134
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin).....	135
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts HbA _{1c} -Wert.....	137
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HbA _{1c} -Wert in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des HbA _{1c} -Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	138
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten, die den HbA _{1c} -Zielwert erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin).....	141
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Körpergewicht	144
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	145
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um 5%, 10% bzw. 15% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin) ...	149
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Renale Morbidität	153
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Renale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin).....	155
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Kombiniertes renales Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin).....	156
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS.....	158

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	158
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-VAS.....	159
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin) ...	160
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	161
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL.....	163
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den Fragebogen APPADL	164
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin).....	165
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des APPADL-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	166
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP	168
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten für den Fragebogen IW-SP.....	169
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin).....	170
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des IW-SP-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	171
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Therapiezufriedenheit mittels DTSQ.....	173
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Therapiezufriedenheit mittels DTSQ, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für den Fragebogen DTSQ	174
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Therapiezufriedenheit gemessen mittels DTSQc (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	175
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des DTSQ-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	176
Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Jegliche unerwünschte Ereignisse	177
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	179
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts UE von besonderem Interesse	181
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	188
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	193
Tabelle 4-69: Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf	196
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die MedDRA Preferred Terms „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	198
Tabelle 4-71: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	203
Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für SURPASS-4 (Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	208
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit Verbesserung) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	214
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤ 70 mg/dL nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)	216
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	219
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	220
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	220

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	221
Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	221
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	224
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	224
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	225
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	225
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	227
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	228
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie SURPASS-4.....	231
Tabelle 4-87: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studie SURPASS-4	234
Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	242
Tabelle 4-89 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	267
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SURPASS-4 (Teilpopulation c2 betreffend, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1).....	300
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SURPASS-4	315

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Abbildung 2: Design der Studie SURPASS-4	111
Abbildung 3: Veränderung des systolischen Blutdrucks im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin	127
Abbildung 4: Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin	127
Abbildung 5: Veränderung der Herzfrequenz im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin	128
Abbildung 6: Mittlere Reduktion (LS-Mean) des HbA _{1c} -Wertes im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin	140
Abbildung 7: Mittlere Reduktion (LS-Mean) des Körpergewichts im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin	148
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Kombiniertes renaler Endpunkt.....	156
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache	194
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Myokardinfarkt.....	195
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Koronarintervention	195
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE-4	196
Abbildung 13: Schweregrade von Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen	200
Abbildung 14 (Anhang): Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie SURPASS-4, für das vorliegende Anwendungsgebiet (c2) ausgewertete Teilpopulation	313

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Konversionsenzym (Angiotensin Converting Enzyme)
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper (Anti-drug Antibodies)
ADA	American Diabetes Association
AESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase (entspricht GPT)
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
APPADL	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen)
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ARR	absolute Risikoreduktion
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CDM	Clinformatics® Data Mart
CEC	Endpunkt-Bewertungskomitee (Clinical Endpoint Committee)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CKD	chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	konventionelle Insulintherapie (Conventional Insulin Therapy)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Kardiovaskulär (Cardiovascular)
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung (Cardiovascular Disease)
CVOT	Kardiovaskuläre Langzeitstudie (Cardiovascular outcome trial)

Abkürzung	Bedeutung
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
DMC	Daten-Monitoring-Komitee (Data Monitoring Committee)
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Fragebogen), status version (DTSQs) bzw. change version (DTSQc)
E	Anzahl der Ereignisse
EAS	Efficacy Analysis Set
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EPAR	European Public Assessment Report
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FAS	Full Analysis Set
FSG	Nüchternserumglukose (Fasting Serum Glucose)
FTV	finale Behandlungsvisite (Final Treatment Visit)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)

Abkürzung	Bedeutung
HbA _{1c}	glykosyliertes Hämoglobin
HLT	High Level Term
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HR	Hazard Ratio
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQR	Interquartilsabstand (Interquartile Range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IW-ADL	Impact of Weight on Activities of Daily Living
IWRS	interaktives Web-Dialogsystem (Interactive Web Response System)
IW-SP	Impact of Weight on Self Perception (Fragebogen)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LEPR	Leptinrezeptor
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Kleinstquadrate (Least squares)
m	männlich
m ²	Quadratmeter
MACE	schweres kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
MID	Minimal Important Difference
min	Minute
mITT	modified Intention to Treat
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-model repeated Measure)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	nicht berechenbar
n.d.	nicht durchgeführt
N/n/Nx	Anzahl der Patienten
NEC	nicht anderswo klassifiziert (Not elsewhere classified)
ng	Nanogramm
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie für Typ 2 Diabetes mellitus
NYHA	New York Heart Association
OAD	orales Antidiabetikum
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organisation for Economic Co-Operation and Development)
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK1	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
POMC	Proopiomelanocortin
PsycINFO	Psychological Information Database Medical, Psychiatry, Mental Health Disorders
PT	Preferred Term
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie

Abkürzung	Bedeutung
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
q.d.	1x täglich
q.wk.	1x wöchentlich
RCGP	Royal College of General Practitioners
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
REML	Restricted Maximum Likelihood
RR	relatives Risiko (Relative Risk)
RSC	Research & Surveillance Centre
s.c.	subkutan (subcutaneous)
SAP	statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT 2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SMBG	Blutzuckerselbstmessung (Self-Monitoring of Blood Glucose)
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SU	Sulfonylharnstoff (Sulphonylurea)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
t.i.d.	3x täglich
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TZP	Tirzepatid

Abkürzung	Bedeutung
U	Einheit (Unit)
UACR	Urinbasierte Albumin-Kreatinin-Ratio (Urine Albumin to Creatinine Ratio)
UE	unerwünschtes Ereignis
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	Obergrenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
w	weiblich
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier (Modul 4C) soll das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit Insulin (*Intervention*) bestimmt werden, und zwar bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht (*Patientenpopulation*).

Gemäß G-BA-Beratung wird das hier betrachtete Anwendungsgebiet unterteilt in Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1].

Aus dieser Unterteilung des Anwendungsgebiets ergeben sich zwei Fragestellungen:

- Fragestellung c1: Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit Insulin (*Intervention*) bei Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie (*Patientenpopulation*) besteht. Dies erfolgt basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Humaninsulin + Metformin (*Vergleichstherapie*) und bezogen auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).
- Fragestellung c2: Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit Insulin (*Intervention*) bei Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie (*Patientenpopulation*) besteht. Dies erfolgt basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*) im Vergleich zur zVT Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin (*Vergleichstherapie*) und bezogen auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Datenquellen

Es wurde eine systematische Informationsbeschaffung durchgeführt, um RCT zu identifizieren, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen (siehe unten). Die Selektion der identifizierten Treffer wurde von zwei unabhängig voneinander agierenden Reviewern vorgenommen.

Im Zuge der systematischen Informationsbeschaffung wurden die bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und die Cochrane-Datenbank strukturiert und ggf. mit validierten Filtern durchsucht. Zudem wurde in den klinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der World Health Organization (WHO) nach relevanten Studien recherchiert. Weiterhin wurden alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), und alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder bei denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, berücksichtigt. Einschränkungen bezüglich Publikationszeitraum und Sprache wurden bei den Recherchen nicht vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden die in Tabelle 4-1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium			Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	c1	Insulin-naive Erwachsene mit T2DM <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.	A1: andere Patientenpopulation als E1.
		c2	Insulin-naive Erwachsene mit T2DM <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.	

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Intervention	E2: Tirzepatid gemäß Fachinformation in Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel).		A2: andere Intervention als E2.
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3:	c1 Humaninsulin ^a + Metformin c2 Humaninsulin ^a + Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin	A3: andere Vergleichstherapie als E3.
Endpunkte	E4: mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.		A4: keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.
Studiendesign	E5: randomisierte kontrollierte Studie.		A5: andere Studientypen als E5.
Studiendauer	E6: mindestens 24 Wochen.		A6: weniger als 24 Wochen.
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar.		A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen.
Studienstatus	E8: Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.		A8: Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
<p>a: Es wird ebenfalls Evidenz aus Studien mit Insulinanaloga berücksichtigt, da laut G-BA „für [...] Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung [...] eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden“ [kann] [2]. Laut G-BA wird Insulin glargin unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert [1].</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>			

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

Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde auf die in der Dossievorlage beschriebene Methodik abgestellt.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement vorgegebenen Standards (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart) auf Basis des Studienprotokolls, statistischen Analyseplans und Studienberichts.

Die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden anhand demografischer (Geschlecht, Alter bzw. Altersklasse, Körpergewicht, Körpergröße, BMI bzw. BMI-Kategorie, Abstammung, Ethnie, Land, Geographische Region, OECD-Land),

krankheitsspezifischer (Dauer der Diabeteserkrankung, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Vorbehandlung mit SGLT 2-Hemmer, Metformin-Vorbehandlung, Sulfonylharnstoff-Vorbehandlung, Vorbehandlung mit Antidiabetika nach Kategorie, Nüchternserumglukose (Fasting Serum Glucose, FSG); HbA_{1c} bzw. HbA_{1c}-Kategorie, UACR (Albumin-Kreatinin-Quotient) bzw. UACR-Kategorie (Makroalbuminurie, Mikroalbuminurie), eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) bzw. eGFR-Kategorie) und kardiovaskulärer Risikomerkmale (Bluthochdruck, Vorbestehen von kardiovaskulären Erkrankungen, Dyslipidämie, diabetische Dyslipidämie oder andere therapiebedürftige Lipidstoffwechselstörungen, bekannte Erkrankung der Koronararterien, Herzinfarkt in der Anamnese, Zustand nach Koronarrevaskularisation, periphere arterielle Verschlusskrankung, Retinopathie, Schlaganfall in der Anamnese, Verwandte ersten Grades mit bekannter Erkrankung der Koronararterien, Verwandte ersten Grades mit bekannter zerebrovaskulärer Erkrankung, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris in der Anamnese, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der Anamnese, Vorhofflimmern, Transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Zustand nach arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten, Zustand nach Karotis-Revaskularisation) sowie anhand der Begleitmedikation beschrieben. Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der in diesem Anwendungsgebiet betrachteten Endpunkte wurde berichtet bzw. dargelegt. Die statistische Auswertung der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte und die Durchführung von Subgruppenanalysen erfolgte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte die Studie SURPASS-4 als einzige Studie identifiziert werden, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprach.

Bei der Studie SURPASS-4 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, multinationale, offene Studie der Phase 3 mit vier parallelen Behandlungsarmen (Tirzepatid 5 mg/Woche; Tirzepatid 10 mg/Woche; Tirzepatid 15 mg/Woche und Insulin glargin [U100] einmal/Tag). Die Behandlungsdauer betrug bis zu 104 Wochen. Die Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Tirzepatid mit Insulin glargin (U100) zu vergleichen. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen trotz Behandlung mit mindestens einem bis maximal drei oralen Antidiabetika (OAD; einschließlich Metformin, SGLT 2-Hemmer und/oder SU) keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht werden konnte. Die Patienten mussten seit mindestens drei Monaten vor Visite 1 mit einer stabilen OAD-Dosis behandelt worden sein. Der HbA_{1c}-Wert betrug zu Visite 1 $\geq 7,5\%$ bis $\leq 10,5\%$. Ebenfalls zu Visite 1 sollten die Patienten einen BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ aufweisen, und das Gewicht sollte seit mindestens drei Monaten stabil sein. Zusätzlich musste das Einverständnis vorliegen, während der Studie keine intensive Diät und/oder ein Trainingsprogramm zur Körpergewichtsreduktion zu beginnen; ausgenommen waren empfohlene Maßnahmen der Diabetesbehandlung, die Lebensstil und Ernährung betrafen. Patienten, die schon einmal mit Insulin behandelt worden waren, wurden

ausgeschlossen (ausgenommen war Insulin zur Behandlung eines Gestationsdiabetes oder zur kurzzeitigen Akutbehandlung bis maximal 14 Tage). Außerdem wurden Patienten mit chronischer oder akuter Pankreatitis, proliferativer diabetischer Retinopathie, diabetischem Makulaödem oder akut behandlungsbedürftiger nichtproliferativer diabetischer Retinopathie in der Anamnese ausgeschlossen. Andere OAD als Metformin, SGLT 2-Hemmer oder SU waren in den drei Monaten vor Visite 1 nicht erlaubt.

Um einen Vergleich gemäß der Fragestellung des Teilanwendungsgebiets c2 darzustellen, wurde aus der SURPASS-4-Studie eine Teilpopulation selektiert, die mit Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Dapagliflozin vorbehandelt war. Die resultierenden Studienarme sind Tirzepatid + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin vs. Insulin glargin + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin. Die Ergebnisse dieser Teilpopulation werden für das AWG c2 nachfolgend dargestellt.

Für Tirzepatid stellen gemäß Fachinformation [3] die Dosierungen 5 mg, 10 mg und 15 mg empfohlene Erhaltungsdosierungen dar. Deshalb wurden im vorliegenden Dossier für alle Anwendungsgebiete jeweils die Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme als primäre Auswertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Dieses Vorgehen deckt sich mit früheren Verfahren zu antidiabetischen Arzneimitteln [4, 5] zur Ableitung des Zusatznutzens und stellt ein akzeptiertes Procedere dar. Die Ergebnisse der einzelnen Tirzepatid-Studienarme für die relevante Teilpopulation der Studie SURPASS-4 werden aus Transparenzgründen ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.

Tabelle 4-2 fasst die Ergebnisse der zuvor beschriebenen relevanten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin zusammen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie SURPASS-4

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95% KI] p-Wert	
SURPASS-4		
Mortalität		
Gesamtüberleben	RR: 0,855 [0,196; 3,735] >0,9999	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Morbidität		
HbA_{1c}-Wert		
Änderung des HbA _{1c} -Wertes zu Woche 52 (%)	Differenz: -0,88 [-1,13; -0,63] <0,0001 Hedges' g: -0,96	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95% KI] p-Wert	
SURPASS-4		
Anteil der Patienten mit HbA _{1c} -Wert ≤6,5% zu Woche 52	[-1,24; -0,67] RR: 1,55 [1,21; 1,99] <0,001	
Anteil der Patienten mit HbA _{1c} -Wert <5,7% zu Woche 52	RR: 6,47 [2,86; 14,67] <0,001	
Körpergewicht		
Änderung des Körpergewichts zu Woche 52 (kg)	Differenz: -10,92 [-12,76; -9,08] <0,0001 Hedges' g: -1,65 [-1,97; -1,34]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um 5% zu Woche 52	RR: 6,03 [3,57; 10,19] <0,001	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um 10% zu Woche 52	RR: 26,61 [6,64; 106,61] <0,001	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um 15% zu Woche 52	n.b. 26% vs. 0%	
Renale Morbidität		
Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)	Differenz: 2,73 [0,76; 4,70] 0,0070	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Kombinierter renaler Endpunkt ^d	HR: 0,99 [0,44; 2,24] 0,9777	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS		
Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung auf der EQ-5D VAS erreicht haben		Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Verbesserung um ≥7 Punkte	RR: 1,290 [0,908; 1,832] 0,1678	

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95% KI] p-Wert	
SURPASS-4		
Verbesserung um ≥ 10 Punkte	RR: 1,290 [0,908; 1,832] 0,1678	
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	RR: 1,368 [0,802; 2,333] 0,3133	
Sicherheit		
Jegliche unerwünschte Ereignisse		
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR: 1,292 [0,679; 2,460] 0,4514	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 1,080 [0,599; 1,949] 0,8581	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
UE, die zu einer Hospitalisierung führten	RR: 1,069 [0,555; 2,057] 0,8492	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	RR: 1,140 [0,413; 3,146] >0,9999	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^a		
Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL)	RR: 0,143 [0,034; 0,606] 0,0022	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dL)	RR: 0,171 [0,075; 0,387] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ^b	RR: 0,114 [0,015; 0,876] 0,0116	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.
Gesondert dargestellte MedDRA Preferred Terms ^c		
Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade	RR: 5,131 [1,792; 14,689] 0,0006	Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95% KI] p-Wert	
SURPASS-4		
Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade	RR: 8,361 [2,574; 27,157] <0,0001	
Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – alle Schweregrade	RR: 5,701 [1,277; 25,443] 0,0143	
<p>a: Zur besseren Lesbarkeit werden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt.</p> <p>b: Ergänzend dargestellt.</p> <p>c: Aufgrund des Wirkmechanismus von Tirzepatid (siehe Modul 2) kommt gastrointestinalen Ereignissen eine besondere Bedeutung zu. Daher wurden die MedDRA Preferred Terms „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ gesondert dargestellt. Weitere Details zur Aufteilung nach Schweregraden siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.</p> <p>d: Neuauftreten einer Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline oder Renaler Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR <15 oder Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse)</p> <p>dL: Deziliter; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; n.b.: Nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Subgruppenanalysen

Insgesamt lag die Anzahl der statistisch signifikanten Interaktionen bezogen auf die Gesamtzahl der Subgruppenanalysen im Bereich des zufällig Erwartbaren. Biologische/medizinische Rationale für die statistisch signifikanten Interaktionen sind nicht vorhanden. Zudem ergaben sich keine Interaktionen für das gleiche Merkmal über eine relevante Anzahl von Endpunkten hinweg. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf der Gesamtpopulation.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtsicht ergeben sich, basierend auf den Ergebnissen der Studie SURPASS-4 zum Vergleich von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin, die folgenden Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen für Tirzepatid:

Mortalität

Es zeigte sich in der Studie SURPASS-4 kein statistisch signifikanter Unterschied (2,80% vs. 3,28%) zwischen Tirzepatid und Insulin glargin hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität. Allerdings war die Studie nicht für die Erfassung eines Mortalitätsunterschieds zwischen den

Studienarmen ausgelegt. Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität ist ein Zusatznutzen für Tirzepatid gegenüber Insulin glargin nicht belegt.

Morbidität

HbA_{1c}-Wert

Es zeigten sich in der Studie SURPASS-4 statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes sowie des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert <5,7% bzw. ≤6,5% erreicht haben. Der Anteil Patienten, die nach 52 Wochen unter Tirzepatid einen HbA_{1c}-Wert unterhalb der diagnostischen Schwelle (<6,5%) bzw. im normoglykämischen (<5,7%) Bereich erreichen konnten war gegenüber Insulin glargin deutlich erhöht (66,3% vs. 42,1% bzw. 33,7% vs. 5,6%) – und dies bei einem deutlich und statistisch signifikant reduzierten Hypoglykämierisiko (siehe nachfolgend).

Der HbA_{1c}-Wert ist als patientenrelevant einzustufen, weil er das Mortalitätsrisiko sowie das Risiko für Diabetes-Folgeerkrankungen wie makro- und mikrovaskuläre Komplikationen maßgeblich beeinflusst. Entsprechend wird der HbA_{1c}-Wert als eine der wichtigsten Zielgrößen in den nationalen und internationalen Leitlinien angesehen und in Zulassungsstudien als primärer Endpunkt für den Wirksamkeitsnachweis neuer Antidiabetika von der EMA anerkannt. Das Erreichen einer guten Blutzuckereinstellung hat für die Menschen mit T2DM eine zudem große psychologische und emotionale Bedeutung. Das BfArM sieht den medizinischen Nutzen von digitalen Gesundheitsanwendungen bereits bei einer HbA_{1c}-Reduktion von 0,5%-Punkten.

Der HbA_{1c}-Wert dient auch der Bewertung des Therapieerfolgs: Wird der HbA_{1c}-Zielwert nicht erreicht, soll die Therapiestrategie intensiviert und die antidiabetische Medikation geändert werden.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts HbA_{1c} wird noch erhöht, wenn eine effektive glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere von Hypoglykämien, erreicht werden kann. Moderne Antidiabetika wie z. B. GLP-1-Rezeptoragonisten erfüllen diese Anforderungen, in dem sie den Blutzucker effektiv senken und dabei keine substanz eigenen Hypoglykämien verursachen (weitere Angaben zur Patientenrelevanz des Endpunkts HbA_{1c}-Wert siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2).

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes stellen die in der Studie SURPASS-4 unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt HbA_{1c}-Wert ergibt sich daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Körpergewicht

In der Studie SURPASS-4 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts. Die mit Tirzepatid behandelten Patienten konnten zu Woche 52 gegenüber Patienten, die Insulin glargin erhielten, deutlich häufiger klinisch relevante Reduktionen ihres Körpergewichts in Höhe von 5% (72,0% vs. 11,9%), 10% (48,0% vs. 1,8%) oder sogar 15% (26,0% vs. 0,0%) erzielen (jeweils Anteil Patienten Tirzepatid vs. Insulin glargin) – und dies unter Berücksichtigung der hier betrachteten Therapiesituation mit insulinpflichtigen Patienten, bei denen in der Regel eine Gewichtszunahme zu erwarten ist.

Das Körpergewicht bzw. dessen Reduktion stellt einen patientenrelevanten Endpunkt bei der Nutzenbewertung in der Indikation T2DM dar. Adipositas per se ist eine eigenständige chronische Erkrankung, die mit eingeschränkter Lebensqualität und erhöhten Risiken für Folge- und Begleiterkrankungen einhergeht. Im DMP für T2DM wird für Patienten mit Übergewicht eine Gewichtsreduktion zur Verbesserung der Glukosekontrolle und Senkung von kardiovaskulären Risiken empfohlen. Bei der Wahl der medikamentösen Therapie des T2DM sollen entsprechende Wirkstoffe bevorzugt werden.

Eine Gewichtsreduktion bei Menschen mit T2DM und Übergewicht bzw. Adipositas verbessert die Blutzuckereinstellung, senkt die Gesamtmortalität und das Risiko für makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen sowie für nahezu alle Diabetes-bezogenen Komorbiditäten inkl. maligner Erkrankungen. Zudem kann eine Gewichtsreduktion prinzipiell zu einer Remission des Diabetes führen. Des Weiteren steigert eine Gewichtsreduktion die durch die Grunderkrankung eingeschränkte Lebensqualität der Betroffenen und verbessert die Therapieadhärenz. Dies kann zu einer besseren Erreichung der Therapieziele bei Patienten mit T2DM beitragen. Insbesondere eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% ist mit den oben genannten positiven Auswirkungen assoziiert. Dementsprechend erachtet das BfArM die Gewichtsreduktion als patientenrelevant (weitere Angaben zur Patientenrelevanz des Endpunkts HbA_{1c}-Wert siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2).

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Reduktion des Körpergewichts stellen die in der Studie SURPASS-4 unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Körpergewicht ergibt sich daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Renale Morbidität

Unter Tirzepatid zeigte sich in der Studie SURPASS-4 gegenüber Insulin glargin ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der renalen Morbidität, gemessen mittels der Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope). Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts (Neuaufreten einer

Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline oder Renaler Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR < 15 oder Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse)) zeigte sich in der Auswertung der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin (10,3% vs. 9,8%).

Die diabetische Nephropathie ist eine schwerwiegende Komplikation bei Menschen mit T2DM und mit weiteren Folgen für das kardiovaskuläre System und andere Organsysteme verbunden. Im Verlauf der Erkrankungen kann es zu einer Veränderung der Ausscheidung von Eiweiß im Urin und zu einer Reduktion der Nierenfunktion kommen. Eine verminderte Nierenfunktion ist erkennbar an einer Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Zudem können sich mit Diabetes assoziierte Begleiterkrankungen wie zum Beispiel arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen entwickeln und verstärken

Patienten mit Diabetes, die von einer Nierenschädigung betroffen sind, haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Laut NVL besteht daher eines der Ziele der Therapie des T2DM aus der Vermeidung von Folgeschäden, darunter auch der Erhalt der Nierenfunktion. Mindestens einmal im Jahr sollten bei Menschen mit Diabetes die eGFR sowie die Albuminurie bestimmt werden.

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Verbesserung der renalen Morbidität stellen die in der Studie SURPASS-4 unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Renale Morbidität ergibt sich daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Die morbiditätsbezogenen Vorteile von Tirzepatid spiegelten sich zudem in numerischen Vorteilen hinsichtlich des Anteils Patienten wider, die eine klinisch relevante Verbesserung bei patientenberichteten Endpunkten (Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens (APPADL); Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung (IW-SP); Therapiezufriedenheit (DTSQ)) erreicht haben.

Sicherheit

Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien

In der Studie SURPASS-4 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich nicht schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dL bzw. ≤ 70 mg/dL) sowie hinsichtlich nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien. Schwere Hypoglykämien traten nicht auf. Das Risiko für nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien konnte somit, je nach Operationalisierung (Blutzucker < 54 mg/dL: 1,87% vs. 13,11%; RR: 0,143 [0,034; 0,606];

p=0,0022 / Blutzucker ≤ 70 mg/dL: 5,61% vs. 32,79%; RR: 0,171 [0,075; 0,387]; p<0,0001 / nächtlich: 0,93% vs. 8,20%; RR: 0,114 [0,015; 0,876]; p=0,011), unter Tirzepatid gegenüber Insulin lispro um bis zu 89% reduziert werden.

Speziell Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für posthypoglykämische kardiovaskuläre Episoden wie Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom [6]. Daher sollen laut aktuellen Praxisleitlinien Hypoglykämien bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung unbedingt vermieden werden [7]. Nachweislich haben Hypoglykämien einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit T2DM [8–11]. Die Angst vor Hypoglykämien beeinträchtigt das Sozialleben der Patienten und kann negative Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben [12].

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Vermeidung von Hypoglykämien stellen die in der Studie SURPASS-4 unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse bezüglich nicht schwerer Hypoglykämien im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Endpunkte Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL bzw. ≤ 70 mg/dl) sowie Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ergibt sich daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Gastrointestinale Ereignisse (hier: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)

Weiterhin zeigten sich, erwartungsgemäß aufgrund des Wirkmechanismus von Tirzepatid, statistisch signifikante Nachteile gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der für die vorliegende Nutzenbewertung gesondert dargestellten gastrointestinalen Ereignisse (MedDRA Preferred Terms) Diarrhö (16,82% vs. 3,28%; RR: 5,131 [1,792; 14,689]; p=0,0006), Übelkeit (20,56% vs. 2,46%; RR: 8,361 [2,574; 27,157]; p<0,0001) und Erbrechen (9,35% vs. 1,64%; RR: 5,701 [1,277; 25,443]; p=0,0143) (jeweils alle Schweregrade; weitere Details zur Aufteilung nach Schweregraden siehe Abschnitt 4.3.1.3.10). Diese waren zudem die einzigen PTs, bei denen statistisch signifikante Unterschiede zu verzeichnen waren. Entsprechende Warnhinweise können der Fachinformation von Tirzepatid entnommen werden [3].

Die im gepoolten Tirzepatid-Studienarm aufgetretenen gesondert dargestellten gastrointestinalen Ereignisse (Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen) waren allerdings überwiegend milden Schweregrads. Für diese 3 Ereignisse ergaben sich keinerlei Auffälligkeiten bzw. statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Analysen zu schweren oder schwerwiegenden Ereignissen, die diesbezüglichen Schwellenwerte der Verfahrensordnung für die Darstellung der PT nach MedDRA wurden nicht erreicht (siehe Anhang 4-G.1). Auch für das AESI schwere gastrointestinale Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die gesondert dargestellten gastrointestinalen Ereignisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme bildeten sich bei 93,9% der Patienten wieder zurück (Übelkeit: 90,9%; Erbrechen: 90,9%; Diarrhö: 89,5%) und dauerten im Median 3 Tage an (Übelkeit: 3 Tage; Erbrechen: 2 Tage; Diarrhö: 5 Tage). Konsistent hierzu kann der Fachinformation entnommen werden, dass,

basierend auf sieben abgeschlossenen Phase-3-Studien mit 5.119 Tirzepatid-Patienten, diese gastrointestinalen Reaktionen meist leicht oder moderat waren, häufiger während einer Dosissteigerung auftraten und mit der Zeit abnahmen [3]. Im EPAR werden die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse als von geringer Bedeutung angesehen, da sie meist nur vorübergehend auftreten und durch Dosisanpassung kontrolliert werden können [13]. In der Gesamtsicht ist die Dauer der aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse vor dem Hintergrund der chronischen Natur des T2DM und damit langfristigen Therapiedauer zu bewerten. Zudem zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf die in der Studie erhobenen patientenberichteten Endpunkte.

Für den Endpunkt gastrointestinale Ereignisse - bestehend aus den gesondert dargestellten Ereignissen Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen (jeweils alle Schweregrade) - ergibt sich ein **geringerer Nutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bezüglich der ansonsten untersuchten unerwünschten Ereignisse (insbesondere bezüglich der mit einer GLP-1-Rezeptoragonist Behandlung assoziierten Pankreatitis [14]) zeigten sich keinerlei Auffälligkeiten. Dies war ebenso der Fall bezüglich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, für die die Studie SURPASS-4 allerdings weder bezüglich Patientenzahl noch Studiendauer gepowert war. Unter Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie SURPASS-4 (995 Tirzepatid-Patienten, 1.000 Insulin glargin Patienten) zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil für das Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (HR: 0,74 [0,51; 1,08] [15]).

Zudem wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Tirzepatid in einer präspezifizierten Metaanalyse untersucht. In diese Metaanalyse wurden sieben Studien mit 4.887 Tirzepatid-Patienten und 2.328 Patienten in der Kontrollgruppe mit einer Behandlungsdauer von bis zu 104 Wochen eingeschlossen. Für die Behandlung mit Tirzepatid zeigte sich über unterschiedliche Erkrankungsdauern und kardiovaskuläre Risikogruppen hinweg kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse (jeweils HR: MACE-4 0,80 [0,57; 1,11]; Tod kardiovaskulärer Ursache 0,90 [0,50; 1,61]; Gesamtmortalität 0,80 [0,51; 1,25]) [16].

Fazit

Die unter Tirzepatid aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse rechtfertigen in der Gesamtsicht keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Kategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen, zumal diese nur vorübergehend auftraten und einem fortwährenden Vorteil hinsichtlich eines reduzierten Hypoglykämierisikos gegenüber zu stellen sind. Diesbezüglich ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass Hypoglykämien bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung laut aktuellen Praxisleitlinien unbedingt vermieden werden sollen [7]. Vor diesem Hintergrund stellen die in der Studie SURPASS-4

unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Gesamtschau des Zusatznutzens

In der Gesamtschau ergibt sich damit ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin bei Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht (Teilpopulation c2).

Für Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht (Teilpopulation c1), liegen keine Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor. Ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation konnte daher nicht nachgewiesen werden.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Tirzepatid ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus [3].

Für die Nutzenbewertung von Tirzepatid wurden entsprechend der Festlegung der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [1] folgende Teilanwendungsgebiete berücksichtigt (siehe Tabelle 4-3):

Tabelle 4-3: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien für die Nutzenbewertung von Tirzepatid

Teilanwendungsgebiet gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
<p><u>Teilanwendungsgebiet a1:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p>	<p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); • Metformin + Sitagliptin, • Metformin + Empagliflozin, • Metformin + Liraglutid
<p><u>Teilanwendungsgebiet a2:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin oder • Metformin + Liraglutid oder • Metformin + Dapagliflozin
<p><u>Teilanwendungsgebiet b1:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder • Metformin + Empagliflozin + Liraglutid
<p><u>Teilanwendungsgebiet b2:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder • Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid
<p><u>Teilanwendungsgebiet c1:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin

Teilanwendungsgebiet gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
<p><u>Teilanwendungsgebiet c2:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder • Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder • Humaninsulin + Metformin + Liraglutid
<p><u>Teilanwendungsgebiet d1:</u> Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
<p><u>Teilanwendungsgebiet d2:</u> Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
<p>CT: Konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie</p>	

Mit dem vorliegenden Dossier (Modul 4C) soll das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit Insulin (*Intervention*) bestimmt werden, und zwar bei Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht (*Patientenpopulation*).

Gemäß G-BA-Beratung wird das hier betrachtete Anwendungsgebiet unterteilt in Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [1].

Aus dieser Unterteilung des Anwendungsgebiets ergeben sich zwei Fragestellungen:

- Fragestellung c1: Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit Insulin (*Intervention*) bei Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät

und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht (*Patientenpopulation*). Dies erfolgt basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*) im Vergleich zur zVT Humaninsulin + Metformin (*Vergleichstherapie*) und bezogen auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

- Fragestellung c2: Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Tirzepatid in der Kombination mit Insulin (*Intervention*) bei Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht (*Patientenpopulation*). Dies erfolgt basierend auf den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien (*Studientypen*) im Vergleich zur zVT Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin (*Vergleichstherapie*) und bezogen auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Für Fragestellung c1 (Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) konnte für Tirzepatid gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT (Humaninsulin + Metformin) [1] keine relevante Studie identifiziert werden.

Für Fragestellung c2 (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) wird die Studie SURPASS-4 (Tirzepatid + 1-3 OAD [Metformin/SGLT 2-Hemmer/Sulfonylharnstoff] versus Insulin glargin + 1-3 OAD [Metformin/SGLT 2-Hemmer/Sulfonylharnstoff]) herangezogen [15]. Dazu wurde wie zuvor beschrieben, eine Teilpopulation selektiert, die mit Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Dapagliflozin vorbehandelt war. Die resultierenden Studienarme sind Tirzepatid + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin vs. Insulin glargin + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin. Hinsichtlich der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Teilpopulation der Studie SURPASS-4 lag bei 89% der Patienten eine kardiovaskuläre Erkrankung¹ vor (Details siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1).

Zudem wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Tirzepatid in einer präspezifizierten Metaanalyse untersucht. In diese Metaanalyse wurden sieben Studien mit 4.887 Tirzepatid-Patienten und 2.328 Patienten in der Kontrollgruppe mit einer Behandlungsdauer von bis zu 104 Wochen eingeschlossen. Für die Behandlung mit Tirzepatid zeigte sich über unterschiedliche Erkrankungsdauern und kardiovaskuläre Risikogruppen hinweg kein erhöhtes

¹ Vorbestehen von kardiovaskulären Erkrankungen ist definiert durch Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale in der Anamnese: Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation; Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder TIA, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Zustand nach arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten, Karotis-Revaskularisation oder bekannte Erkrankung der Koronararterien.

Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse (jeweils HR: MACE-4 0,80 [0,57; 1,11]; Tod kardiovaskulärer Ursache 0,90 [0,50; 1,61]; Gesamtmortalität 0,80 [0,51; 1,25]) [16].

Die kardiovaskuläre Überlegenheit von Tirzepatid wird derzeit zudem in der Studie SURPASS-CVOT (Tirzepatid versus Dulaglutid) [17] weiter untersucht.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, eine systematische Auswahl von Studien vorzunehmen, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (siehe Tabelle 4-4) sind wie folgt definiert und begründet:

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium			Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	c1	Insulin-naive Erwachsene mit T2DM <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.	A1: andere Patientenpopulation als E1.
		c2	Insulin-naive Erwachsene mit T2DM <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer	

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
		Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.	
Intervention	E2: Tirzepatid gemäß Fachinformation in Kombination mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel).		A2: andere Intervention als E2.
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3:	c1 Humaninsulin ^a + Metformin c2 Humaninsulin ^a + Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin	A3: andere Vergleichstherapie als E3.
Endpunkte	E4: mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.		A4: keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.
Studiendesign	E5: randomisierte kontrollierte Studie.		A5: andere Studientypen als E5.
Studiendauer	E6: mindestens 24 Wochen.		A6: weniger als 24 Wochen.
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar.		A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Letter, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen.
Studienstatus	E8: Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.		A8: Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
<p>a: Es wird ebenfalls Evidenz aus Studien mit Insulinanaloga berücksichtigt, da laut G-BA „für [...] Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung [...] eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden“ [kann] [2]. Laut G-BA wird Insulin glargin unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert [1].</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>			

Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung wurden gemäß Fragestellungen c1 bzw. c2 nur solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulationen Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne (Teilanwendungsgebiet c1) bzw. mit (Teilanwendungsgebiet c2) manifeste(r) kardiovaskuläre(r) Erkrankung umfasste, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie,

bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht [1].

Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Tirzepatid gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde [3].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA benannte als zVT eine Therapie mit Humaninsulin + Metformin für das vorliegende Teilanwendungsgebiet c1 bzw. eine Therapie mit Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin für das vorliegende Teilanwendungsgebiet c2 (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [18].

Für das vorliegende Dossier wurden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) und gemäß der bisherigen Praxis des G-BA bei Nutzenbewertungen die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit berichten. Diese Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.

Studiendesign

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern randomisierte kontrollierte Studien (RCT) bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der geringsten Unsicherheit. Gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar [19]. Im vorliegenden Dossier wurden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

Entsprechend der Vorgabe des G-BA [20] und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [21] wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik oder Ergebnisse liefern, wurden ausgeschlossen.

Studienstatus

Laufende und abgeschlossene Studien, für die keine Ergebnisse vorlagen, sowie rekrutierende und frühzeitig abgebrochene Studien wurden für das Dossier zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche

immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE;
- EMBASE;
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Für jede Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Syntax und Suchalgorithmen inklusive der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 05.09.2023 durchgeführt.

Zur Auswahl relevanter Studien siehe Tabelle 4-4.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister/Studienresultatdatenbanken Clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), das Suchportal der WHO, das Clinical-Data-Suchportal der European Medicines Agency sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS). Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

Für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien vorgenommen. Suchstrategien wurden für alle Register separat entwickelt. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt, und es wurden auch ansonsten keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die Suche erfolgte am 05.09.2023, und zwar ohne zeitliche Einschränkung. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Für das Clinical-Data-Suchportal der EMA und das AMIS wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert worden waren, gesucht. Diese Suche erfolgte am 27.09.2023, und zwar ohne zeitliche Einschränkung.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Website des G-BA wurde nach RCT gesucht, die über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert worden waren. Dazu wurden die identifizierten Studiennamen inkl. Synonyme verwendet. Hierbei wurden Treffer, die im Modul 4 nur in Anhang 4-C oder Anhang 4-D enthalten waren, nicht betrachtet, da dort keine Zusatzinformationen zu den Studien berichtet werden. Relevante Treffer wurden unter Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

Die Suche erfolgte am 27.09.2023, und zwar ohne zeitliche Einschränkung.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der Treffer erfolgte gemäß dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel und Abstract, sofern verfügbar) auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (siehe Tabelle 4-4). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe ausgeschlossen (Vorselektion).

Im Anschluss wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit

Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C und Anhang 4-D). Die Auswahl erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Das Verzerrungspotenzial der für das vorliegende Dossier herangezogenen Studie(n) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtete sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen aus Anhang 4-F. Da sich das Dossier auf RCT beschränkt, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Die folgenden Kriterien bildeten die Basis für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz;
- Verdeckung der Gruppenzuteilung;
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen;
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung;
- Sonstige Aspekte.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber;
- Umsetzung des Intention-to-Treat-Prinzips (ITT);
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung;
- sonstige Aspekte.

Gemäß VerfO wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen

werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Im vorliegenden Modul 4 werden die in Abschnitt 4.3.1.1.5 für die frühe Nutzenbewertung als relevant identifizierten Studien für die Beantwortung der Fragestellungen beschrieben. Die Basis sind Angaben der jeweiligen statistischen Analysepläne (SAP), der klinischen Studienprotokolle (CSP) und der Studienberichte (CSR) sowie weiterführende Analysen [22–24].

Zusammenfassende Informationen zu den eingeschlossenen Studien (CONSORT Items 2b bis 14) finden sich in Anhang 4-E. Der Patientenfluss in den jeweiligen Studien wird gemäß CONSORT-Flow-Chart im Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika der Studienpopulationen

Die für die frühe Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet c2 als relevant identifizierte Teilpopulation der Studie SURPASS-4 (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5) wird bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung, Patientencharakteristika sowie primärer und sekundärer Endpunkte beschrieben.

Details zum Design der Studie SURPASS-4 finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1. Die Patientencharakteristika zu Baseline wurden durch die nachfolgend gelisteten Merkmale beschrieben:

- demografische Merkmale
 - Geschlecht
 - Alter bzw. Altersklasse
 - Körpergewicht
 - Körpergröße
 - BMI bzw. BMI-Kategorie
 - Abstammung
 - Ethnie

- Land
- Geographische Region
- OECD-Land
- krankheitsspezifische Merkmale
 - Dauer der Diabeteserkrankung
 - systolischer Blutdruck
 - diastolischer Blutdruck
 - Herzfrequenz
 - Vorbehandlung mit SGLT 2-Hemmer
 - Metformin-Vorbehandlung
 - Sulfonylharnstoff-Vorbehandlung
 - Vorbehandlung mit Antidiabetika nach Kategorie
 - Nüchternserumglukose (Fasting Serum Glucose, FSG);
 - HbA_{1c} bzw. HbA_{1c}-Kategorie
 - UACR (Albumin-Kreatinin-Quotient) bzw. UACR-Kategorie (Makroalbuminurie, Mikroalbuminurie)
 - eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) bzw. eGFR-Kategorie
- kardiovaskuläre Risikomerkmale
 - Bluthochdruck
 - Vorbestehen von kardiovaskulären Erkrankungen
 - Dyslipidämie
 - diabetische Dyslipidämie oder andere therapiebedürftige Lipidstoffwechselstörungen
 - bekannte Erkrankung der Koronararterien
 - Herzinfarkt in der Anamnese
 - Zustand nach Koronarrevaskularisation

- periphere arterielle Verschlusskrankung
 - Retinopathie
 - Schlaganfall in der Anamnese
 - Verwandte ersten Grades mit bekannter Erkrankung der Koronararterien
 - Verwandte ersten Grades mit bekannter zerebrovaskulärer Erkrankung
 - Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris in der Anamnese
 - Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der Anamnese
 - Vorhofflimmern
 - Transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese
 - Zustand nach arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten
 - Zustand nach Karotis-Revaskularisation.
- Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5)

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der betrachteten Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der in diesem Anwendungsgebiet betrachteten Endpunkte werden im Folgenden beschrieben (siehe auch Tabelle 4-5). Es wurden nur solche Endpunkte betrachtet, zu denen in der eingeschlossenen Studie Ergebnisse berichtet wurden. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben und werden daher nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zielgröße Endpunkt – Messinstrument	SURPASS-4
Mortalität	
Gesamtmortalität	●
Morbidität	
HbA _{1c} -Wert	●
Körpergewicht	●
Renale Morbidität	●
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	●

Zielgröße	SURPASS-4
Endpunkt – Messinstrument	
Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL	•
Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit	
Zufriedenheit mit der Diabetesbehandlung mittels DTSQ	•
Sicherheit	
Jegliche UE (Gesamtraten UE nach Schweregrad ^a ; Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten)	•
UE von besonderem Interesse	•
<p>a: Die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse kann auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten, weshalb dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Fragebogen); EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception (Fragebogen); RCT: Randomisierte kontrollierte; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtmortalität

Patientenrelevanz

Die Gesamtmortalität ist gemäß AMNutzenV als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen [25].

Validität

Die Erfassung dieses Endpunkts unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide anzusehen. In der Studie SURPASS-4 wurden Todesfälle zudem von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert.

Operationalisierung

Anzahl der Todesfälle zwischen Baseline (Woche 0) und Woche 108, erfasst innerhalb der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (Details siehe Tabelle 4-27).

4.2.5.2.2 Morbidität

HbA_{1c}-Wert

Patientenrelevanz

Die Bedeutung des HbA_{1c}-Werts als Parameter für die Blutzuckereinstellung und als Therapieziel

Der HbA_{1c}-Wert wird seit Jahrzehnten als Parameter der langfristigen Blutzuckereinstellung bei Diabetes Mellitus angewendet. Über die vorangegangenen acht bis zwölf Wochen stellt er eine zentrale Orientierungsgröße für die Wahl der Therapiestrategie in den nationalen und internationalen Leitlinien dar.

Die Senkung des beim Diabetes erhöhten HbA_{1c}-Werts ist eines der wichtigsten mittelbaren krankheitsbezogenen Therapieziele. Gemäß NVL gilt als Orientierungsgröße ein HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5 – 8,5%, wobei bei einer individualisierten Festlegung des Therapieziels weitere beeinflussende Faktoren berücksichtigt werden sollten [26]. Die Praxisempfehlungen der DDG nennen folgende Orientierungsgrößen bezüglich des HbA_{1c}-Wertes [14]: HbA_{1c} Zielkorridor 6,5 – 7,5%: zur Prävention von Folgekomplikationen und Vermeidung von schweren Hypoglykämien (HbA_{1c} <8,0% [seltener <8,5%] bei multimorbiden, älteren Menschen oder bei stark verminderter Lebenserwartung). Wird der HbA_{1c}-Zielwert nicht erreicht, soll die Therapiestrategie intensiviert und die antidiabetische Medikation geändert werden [14, 26].

In der NVL wird die „Reduktion von Folgeerkrankungen des Diabetes durch die Kontrolle des HbA_{1c}-Werts als Surrogat für die Stoffwechseleinstellung“ als eines der wichtigsten Therapieziele priorisiert auf der Basis des persönlichen Risikoprofils dargestellt [26]. Entsprechend sieht das Disease-Management-Programm (DMP) zu Typ-2 Diabetes als ersten Punkt im Behandlungsplan vor, dass ein individueller HbA_{1c}-Zielwert mit dem Patienten vereinbart und dokumentiert werden soll [27].

Die aktuelle EMA-Guideline (2018) beschreibt den HbA_{1c}-Wert als das am weitesten akzeptierte Maß für die allgemeine, langfristige Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes. Eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes verringert das langfristige Risiko für die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen. Daher wird der HbA_{1c}-Wert als ein geeigneter primärer Endpunkt angesehen, um die Wirksamkeit neuer Antidiabetika bzgl. der glykämischen Kontrolle zu demonstrieren [21].

Entsprechend nationaler und internationaler Leitlinien [26, 28] dient der HbA_{1c}-Wert der Bewertung des Therapieerfolgs, da bereits eine HbA_{1c}-Reduktion um 1% die diabetesassoziierten Risiken signifikant vermindern kann [29] (zur Bedeutung der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes siehe folgende Abschnitte). Das BfArM sieht den medizinischen Nutzen von digitalen Gesundheitsanwendungen bereits bei einer HbA_{1c}-Reduktion von 0,5%-Punkten [30].

Der G-BA bestätigt den prädiktiven Charakter des HbA_{1c}-Wertes im Rahmen des DMP bei T2DM: „Werden die Blutzuckerwerte nicht ausreichend gesenkt, kann es langfristig zu Folgeerkrankungen wie Herz-Kreislauf-Leiden, Erblindung und Durchblutungsstörungen an den Füßen (diabetisches Fußsyndrom) kommen.“ [31].

Die Senkung des HbA_{1c}-Werts reduziert das Risiko für diabetesbezogene Folgekomplikationen

Der Zusammenhang zwischen der Reduktion der HbA_{1c}-Werte und dem Risiko makrovaskulärer Komplikationen bei T2DM wird in der ADA-Leitlinie von 2023 wie folgt beschrieben: „In type 2 diabetes, there is evidence that more intensive treatment of glycemia in newly diagnosed patients may reduce long-term CVD rates.“ [28]. Dabei bezieht sich die ADA auf die aktuellen Ergebnisse der UKPDS Studie:

Die UKPDS war 1977 gestartet worden. 5.102 neu diagnostizierte Menschen mit T2DM wurden in unterschiedliche Therapieregime randomisiert. Geklärt werden sollte, ob eine strenge Glukoseeinstellung mikro- und makrovaskuläre Folgeschäden des Diabetes reduzieren kann. Im Ergebnis reduzierte eine strenge Stoffwechseleinstellung über zehn Jahre (HbA_{1c} durchschnittlich 7%) mikrovaskuläre Endpunkte signifikant um relativ 25% im Vergleich zu weniger strenger Einstellung (HbA_{1c} durchschnittlich 7,9%). Myokardinfarkte oder die Gesamtsterblichkeit wurden hingegen nicht verringert [32]. Eine kleine Gruppe von 342 adipösen Typ-2-Diabetikern, die intensiv mit Metformin behandelt wurden, hatten hingegen eine signifikante um relative 39% reduzierte Myokardinfarktrate und eine um relative 36% reduzierte Mortalität [33]. Nach Ende der Interventionsstudie wurden die Teilnehmer über zehn Jahre in einer epidemiologischen Beobachtungsstudie nachverfolgt. Hier zeigte sich der sogenannte „legacy effect“. Damit wird seit der UKPDS das Phänomen bezeichnet, dass der günstige initiale Effekt einer blutzuckersenkenden Therapie auf mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen erhalten bleibt, obwohl sich die Stoffwechseleinstellung der ursprünglich unterschiedlich intensiv behandelten Gruppen in den Jahren nach der Studie angeglichen hat [34]. Die neuen Ergebnisse zeigen, dass die Effekte einer intensiven Blutzuckerkontrolle direkt nach der Diagnose bis zu 44 Jahre anhalten. Eine frühzeitige intensive Blutzuckerkontrolle führte in Abhängigkeit von der Therapie zu 11% - 25% weniger Todesfällen, zu 31% weniger Herzinfarkten und zu 26% weniger diabetischen Komplikationen wie Nierenversagen und Sehverlust [35].

Die UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) [32] bestätigte außerdem, dass eine intensive glykämische Kontrolle die Raten mikrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kurzer Diabetesdauer signifikant verringerte. Laut der UKPDS-35 könnte bereits durch eine 1%-ige HbA_{1c}-Senkung eine deutliche Risikoreduktion erreicht werden: eine Abnahme der diabetesbezogenen Todesfälle um 21%, der mikrovaskulären Komplikationen um

37%, des Herzinfarktes um 14%, des Schlaganfalls um 12% und der pAVK (Amputation oder letaler Verlauf) um 43% [29].

Weitere Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen HbA_{1c}-Werten und mikro- bzw. makrovaskulären Folgekomplikationen:

- Im Rahmen eines systematischen Reviews wurde der Zusammenhang zwischen MACE und einer HbA_{1c}-Reduktion bei Antidiabetika (Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer, GLP-1-Rezeptoragonist, SGLT 2-Hemmer) im Vergleich zu Placebo auf der Basis von CVOT untersucht. Für die Analyse wurden 14 randomisierte kontrollierte Studien mit 128.149 Patienten berücksichtigt. Die Reduktion der MACE korrelierte dabei signifikant mit der mittleren HbA_{1c}-Reduktion (r: 0,88 [0,67; 0,96]; p<0,001) und dem Gewichtsverlust (r: 0,81 [0,46; 0,94]; p<0,001). Die Meta-Analyse unterstützt damit den HbA_{1c}-Wert als einen geeigneten Surrogat-Endpunkt für kardiovaskuläre Ereignisse [36].
- Auch aktuelle Daten aus dem Versorgungsalltag bestätigen die Ergebnisse der UKPDS und untermauern die Patientenrelevanz des HbA_{1c}-Wertes als Prädiktor für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen bei T2DM. In einer retrospektiven Studie aus den USA (N=3.607) wurde der Zusammenhang zwischen anhaltender HbA_{1c}-Kontrolle (HbA_{1c}-Wert <7%) und langfristigen Komplikationen bei Menschen mit T2DM bestätigt [37]. Die Analysen basierten auf den Daten der Optum Clinformatics® Data Mart (CDM) Datenbank für 2007 bis 2020. Die Aufrechterhaltung eines HbA_{1c}-Wertes <7% über einen 5-Jahres-Zeitraum war im Vergleich zur Aufrechterhaltung eines HbA_{1c}-Wertes ≥7% mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit verbunden, an diabetesbedingten Komplikationen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Odds Ratio [OR]: 0,76 [0,61; 0,94]), Stoffwechselerkrankungen (OR: 0,37 [0,22; 0,60]), Neuropathie (OR: 0,62 [0,45; 0,84]), Nephropathie (OR: 0,81 [0,69; 0,94]) und pAVK (OR: 0,52 [0,33; 0,83]) zu erkranken.
- In einer anderen großen Studie an Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM in 2005-2016 anhand der Datenbank RCGP RSC in Großbritannien (N=26.180) wurde untersucht, ob das Erreichen einer frühen glykämischen Kontrolle (HbA_{1c} <7,5%) und die anschließende glykämische Variabilität mit einer Veränderung des Risikos für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, definiert als Myokardinfarkt (MI), Koronarintervention, Schlaganfall und Amputationen/Gliedmaßenrevaskularisationen) verbunden war. Eine frühzeitige (innerhalb von einem Jahr nach der Diagnose T2DM) und kontinuierliche Kontrolle des HbA_{1c}-Wertes (HbA_{1c} <7,5%) verringerte bei Patienten mit T2DM das Risiko für MACE, die spätere (nach dem ersten Jahr nach der Diagnose) glykämische Variabilität wirkte sich negativ auf das individuelle Risiko aus [38].

Weitere Studien und Meta-Analysen haben den Zusammenhang zwischen den HbA_{1c}-Werten und dem Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikation des Diabetes mellitus bestätigt [39–42].

Es ist zu beachten, dass inkretinbasierte Therapien und SGLT 2-Hemmer zum Zeitpunkt der o.g. Studien noch nicht zugelassen waren. Diese Wirkstoffe mit nachgewiesenen kardiovaskulären und renalen Vorteilen werden als sicher und vorteilhaft für T2DM-Patienten mit hohem Risiko für kardioresnale Komplikationen angesehen [43]. Daher können bestimmte Patienten, insbesondere Patienten mit geringer Komorbidität und einer hohen Lebenserwartung, von den intensiveren glykämischen Zielen profitieren, wenn sie diese vor allem sicher, d. h. ohne Hypoglykämien, mit modernen Antidiabetika wie GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT 2-Hemmern erreichen können [43].

Die Patientenrelevanz des HbA_{1c}-Endpunkts wird noch erhöht, wenn eine effektive glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere von Hypoglykämien, erreicht werden kann. Eine antidiabetische Therapie ist gegenüber einer anderen u.a. dann überlegen, wenn eine erfolgreiche HbA_{1c}-Kontrolle nicht mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert ist [44]. In dem zitierten IQWiG-Bericht zu Langwirksamen Insulinanaloga bei T2DM wurde für eine statistisch signifikant und relevant stärkere HbA_{1c}-Wert-Senkung ohne gleichzeitigen auffälligen Unterschied bezüglich schwerer Hypoglykämien ein eingeschränkter Hinweis auf eine Überlegenheit der betreffenden antidiabetischen Therapie abgeleitet. Moderne Antidiabetika wie z. B. GLP-1-Rezeptoragonisten erfüllen diese Anforderungen, in dem sie den Blutzucker effektiv senken und dabei keine substanzeigenen Hypoglykämien verursachen.

Die Senkung des HbA_{1c}-Werts hat positive psychologische Auswirkungen

Eine gute Blutzuckereinstellung hat eine große psychologische Bedeutung für Patienten mit T2DM. So gab die Mehrheit der Teilnehmer einer qualitativen Querschnittsstudie aus den USA und Großbritannien (N=50) in Interviews an, dass das Erreichen niedrigerer HbA_{1c}-Werte ihr Leben verändern würde [45]. Von einer besseren Blutzuckereinstellung erwarteten die Teilnehmer in erster Linie körperliche Verbesserungen und ein besseres psychisches Wohlbefinden. In einer anderen Untersuchung (quantitative Online-Querschnittsbefragung von Menschen mit T2DM aus den USA und Großbritannien, N=1.000) wurden die Teilnehmer nach dem erwarteten Nutzen des sicheren Erreichens einer annähernden Normoglykämie (HbA_{1c}-Wert $\geq 6\%$) gefragt. Die überwiegende Mehrheit der Teilnehmer (>90%) gab an, dass das Erreichen einer annähernden Normoglykämie von Bedeutung sei. Von denjenigen, die positive psychologische/emotionale Auswirkungen erlebten oder erwarteten (n=247), wurde am häufigsten berichtet, dass sie sich weniger Sorgen über zukünftige diabetesbedingte Komplikationen machten (80%), dass sie das Gefühl hatten, die Kontrolle über ihr Leben zu haben (73%) und dass sie insgesamt eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hatten (60%) [46].

Fazit

Zusammenfassend ist der HbA_{1c}-Wert als patientenrelevant einzustufen, weil er das Mortalitätsrisiko sowie das Risiko für Diabetes-Folgeerkrankungen wie makro- und mikrovaskuläre Komplikationen maßgeblich beeinflusst. Entsprechend wird der HbA_{1c}-Wert als eine der wichtigsten Zielgrößen in den nationalen und internationalen Leitlinien angesehen und in Zulassungsstudien als primärer Endpunkt für den Wirksamkeitsnachweis neuer Antidiabetika von der EMA anerkannt. Das Erreichen einer guten Blutzuckereinstellung hat für die Menschen mit T2DM eine zudem große psychologische und emotionale Bedeutung. Das BfArM sieht den medizinischen Nutzen von digitalen Gesundheitsanwendungen bereits bei einer HbA_{1c}-Reduktion von 0,5%-Punkten.

Der HbA_{1c}-Wert dient auch der Bewertung des Therapieerfolgs: Wird der HbA_{1c}-Zielwert nicht erreicht, soll die Therapiestrategie intensiviert und die antidiabetische Medikation geändert werden.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts HbA_{1c} wird noch erhöht, wenn eine effektive glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere von Hypoglykämien, erreicht werden kann. Moderne Antidiabetika wie z. B. GLP-1-Rezeptoragonisten erfüllen diese Anforderungen, in dem sie den Blutzucker effektiv senken und dabei keine substanzeigenen Hypoglykämien verursachen.

Validität

Die Erfassung dieses Endpunkts unterliegt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert). Er ist somit als valide anzusehen.

Operationalisierung

Änderung des HbA_{1c}-Wertes zwischen Baseline und Woche 52 bzw. 104 (Details siehe Tabelle 4-30).

Körpergewicht

Patientenrelevanz

Die Bedeutung des Körpergewichts bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Übergewicht und Diabetes sind eng miteinander vergesellschaftet. Übergewicht bzw. Adipositas ist einer der wichtigsten beeinflussbaren Faktoren, die für die Entstehung von T2DM verantwortlich sind [14, 47]. Grundsätzlich führt Adipositas bis zu einem 20-fach erhöhten Risiko, einen T2DM zu entwickeln [48]. Adipositas wird bereits seit dem Jahr 2000 von der WHO als eigenständige Krankheit angesehen und wurde in die „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD) aufgenommen.

Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des T2DM spielt dabei die Insulinresistenz, die insbesondere mit viszeraler Adipositas und dem Vorliegen einer Fettleber assoziiert ist [49]. Die Gewichtszunahme beim bestehenden T2DM wird durch die erhöhte endogene Insulinsekretion im Rahmen der Insulinresistenz bzw. die ggfs. exogene Applikation des gewichtsfördernden Hormons gefordert [50].

Ein erhöhtes Körpergewicht erhöht das Risiko für Folgekomplikationen und für das Verfehlen glykämischer Ziele

Bestehendes Übergewicht/Adipositas bzw. eine weitere Gewichtszunahme (bezogen auf den BMI) erhöht bei Menschen mit T2DM das Risiko für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen [49, 51–55]. Dies umfasst u. a. Bluthochdruck, ischämische Herzkrankheiten, Schlaganfall und eine erhöhte Mortalität, unabhängig von einer Reihe bekannter Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, HbA_{1c}, Blutdruck, Medikamenteneinnahmeg [56]. In weiteren Studien war bei Menschen mit T2DM das Auftreten von Adipositas mit einer erhöhten Prävalenz von ischämischer Herzkrankheit verbunden [52]. Eine Korrelation zwischen dem BMI und dem Auftreten ischämischer Herzkrankheiten bestätigte sich auch bei Patienten mit lange bestehendem T2DM, die in einem Krankenhaus der Maximalversorgung (Tertiärzentrum) betreut wurden [53]. Sowohl die Prävalenz von Herzinsuffizienz als auch das Risiko einer diesbezüglichen Krankenhauseinweisung steigt bei höherem BMI an [57]. Des Weiteren ist Übergewicht/Adipositas mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert, dieser Effekt ist unabhängig von den anderen etablierten Risikofaktoren [49].

Anhand einer retrospektiven Krankenkassenanalyse (N=15.970) aus den USA konnte nachgewiesen werden, dass ein höheres Körpergewicht bei Patienten mit T2DM mit entsprechend höheren Risiko für mikro- und makrovaskuläre Ereignisse und für Gesamtmortalität assoziiert ist. So betrug bspw. das 5-Jahres-Sterberisiko für Menschen mit einem BMI von 30-<35 kg/m² bzw. 35-<40 kg/m² 9,4% bzw. 10,3% und war sogar bei Patienten mit einem BMI ≥40 kg/m² signifikant erhöht auf 13,6% [58].

In einer weiteren amerikanischen Krankenkassenanalyse wurden die medizinischen Leistungen von Menschen mit T2DM und Adipositas mit T2DM-Patienten ohne Adipositas verglichen. Dabei hatten die T2DM-Patienten mit Adipositas eine statistisch signifikante um 21% höhere Wahrscheinlichkeit in der Nachbeobachtungszeit für eine diabetesbedingte Komorbidität, nämlich für eine Nephropathie, Neuropathie, CV-Erkrankungen (außer ischämische Herzkrankheit) und pAVK [51]. Der beschriebene Zusammenhang zwischen einer Adipositas und mikrovaskulären Erkrankungen wie bspw. Nephropathie zeigt sich auch in weiteren Studien [53, 59].

Das Vorliegen von Übergewicht bzw. Adipositas erschwert zudem eine ausreichende glykämische Kontrolle bei Patienten mit T2DM. Dabei steigt das Risiko für das Verfehlen der HbA_{1c}-Zielwerte mit einer höheren BMI-Klasse [52, 53, 59, 60].

Ein erhöhtes Körpergewicht beeinträchtigt die Lebensqualität

Bei Menschen mit T2DM führt Übergewicht bzw. Adipositas zu einer weiteren Verschlechterung der bereits durch Diabetes eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu normalgewichtigen Menschen mit T2DM [137]. Ebenso sind die Auswirkungen der Erkrankung auf das tägliche Leben bei diesen Patienten signifikant größer [61]. Zudem fühlen sich Menschen mit Adipositas durch eine negative Stigmatisierung nicht nur im Alltag, sondern auch bei Arztbesuchen beeinträchtigt [62–64].

Die Reduktion des Körpergewichts wirkt sich günstig auf Mortalität und Morbidität aus

Die Wirksamkeit einer Gewichtsreduktion in der Behandlung des T2DM ist durch zahlreiche Studien belegt. Eine Gewichtsabnahme bei übergewichtigen bzw. adipösen Menschen mit T2DM führt zu einer Reduktion der Gesamtmortalität sowie des Risikos für diabetische Folgekomplikationen und Komorbiditäten (siehe auch folgende Absätze), steigert das Selbstwertgefühl und die Lebensqualität der Betroffenen. In der Frühphase eines T2DM kann eine Gewichtsreduktion prinzipiell zu einer Remission des T2DM führen [54].

Der klinische Nutzen beginnt bereits bei einer Gewichtsreduktion im Bereich von 3 bis 5%, Gewichtsabnahmen in Höhe von >15% können sogar krankheitsmodifizierende Wirkungen haben [65] haben.

Hinsichtlich einer Verbesserung der Mortalität zeigten Williamson et al. [55] zeigten, dass eine Gewichtsabnahme von 10 kg die Gesamtmortalität bei Menschen mit T2DM um 25% reduziert. In einer englischen Studie konnte belegt werden, dass pro 1 kg Gewichtsreduktion im ersten Jahr nach Diagnose eines T2DM die Lebenserwartung um 3–4 Monate erhöht wird [66].

Der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und kardiovaskulären Erkrankungen bei T2DM-Patienten ist durch eine post-hoc Analyse der Look AHEAD Studie nachgewiesen: So zeigte sich, dass Menschen mit T2DM, die im ersten Jahr der intensiven Lebensstilmodifikation $\geq 10\%$ ihres Körpergewichts verloren haben, ein um 21% niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in den nächsten 10 Jahren hatten [67].

Im Rahmen der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam-Kohorte reduzierte ein Gewichtsverlust im Vergleich zu einem stabilen Gewicht das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen [53].

Neben makro- und mikrovaskulären Komplikationen verbessert eine Gewichtsreduktion bei Menschen mit T2DM nahezu alle Komorbiditäten des Diabetes gleichzeitig, wie z. B. Insulinresistenz, Bluthochdruck, Fettlebererkrankungen, Depression, Obstruktives Schlafapnoe Syndrom, gastroösophagealer Reflux, Harninkontinenz, Gonarthrose, Wirbelsäulenbeschwerden) [54, 68, 69]. Eine Gewichtsreduktion von ca. 10 kg führt laut einer RCT bei älteren adipösen Menschen zu einer Reduktion der Steatosis hepatis sowie zu einer Verringerung der Insulinresistenz [70, 71].

Eine Gewichtsreduktion bei Menschen mit T2DM und Übergewicht bzw. Adipositas geht u. a. mit einer Reduktion des Risikos für bestimmte Krebserkrankungen einher [72]. Generell ist T2DM signifikant mit verschiedenen Tumorerkrankungen assoziiert und erhöht das Risiko, an

einem kolorektalen, pankreatischen, hepatozellulären, Mamma-, Ovarial-, Endometrium-, Lungen- und Nierenzellkarzinom zu erkranken [73]. So waren 2012 ca. 5,7% aller weltweiten Krebserkrankungen durch die Risikofaktoren T2DM und Übergewicht bedingt [72, 73]. Die Autoren schlussfolgern, dass zu einer modernen Diabetestherapie neben der Prävention und Behandlung der kardiovaskulären Komplikationen auch die Prävention, Diagnostik und Therapie häufig mit dieser Erkrankung assoziierter Malignome gehören. Zudem konnte auch durch eine bariatrische Chirurgie eine signifikant niedrigere Inzidenz von Adipositas-assoziierten Tumoren bzw. ein Einfluss auf die krebsbedingte Mortalität gezeigt werden [74].

Neben einer Verbesserung diabetesbezogener Folgekomplikationen und Komorbiditäten hat eine Reduktion des Körpergewichts auch Auswirkungen auf die Blutzuckerkontrolle: Bereits eine Reduktion von 5% des Körpergewichts führt zu einer signifikanten Verbesserung des Blutglukosespiegels [54] und kann der Entstehung eines T2DM vorbeugen. Eine dauerhafte Reduktion von $\geq 15\%$ des Körpergewichts hat einen signifikanten Effekt auf die Progression eines T2DM und kann prinzipiell zur Remission bzw. zu verbesserten metabolischen Werten führen [75, 76].

Die Reduktion des Körpergewichts wirkt sich positiv auf die Lebensqualität, den allgemeinen Gesundheitszustand und die Therapieadhärenz aus

Eine Gewichtsabnahme bei übergewichtigen bzw. adipösen Menschen mit T2DM führt zu einer Verbesserung ihrer Lebensqualität: Ein niedriger BMI ist generell mit einer signifikant besseren HRQoL und besseren Gesundheitszuständen assoziiert (visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensions [EQ-5D]) [64]. In einer japanischen Querschnittsstudie mit T2DM-Patienten korrelierte die HRQoL negativ mit dem BMI [77]. Bei übergewichtigen oder adipösen Menschen mit T2DM war die HRQoL signifikant schlechter als bei normalgewichtigen Menschen mit T2DM. Ebenso waren die Auswirkungen auf das tägliche Leben signifikant größer [61]. Demgegenüber kann nicht nur eine wirksame T2DM-Behandlung, sondern auch eine gezielte und intensive Intervention zur Gewichtsreduktion die HRQoL verbessern [76, 78].

In einer Auswertung von Studien des SURPASS-Studienprogrammes (SURPASS-1-5) mit Tirzepatid bei Patienten mit T2DM konnte gezeigt werden, dass eine Gewichtsabnahme mit einer verbesserten Lebensqualität assoziiert war. Dabei wurde unabhängig von der Therapie eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität bei solchen Patienten gesehen, die höhere Gewichtsreduktionsziele erreichten [79].

Eine gute Therapieadhärenz zählt zu den wichtigsten Zielen einer Diabetes-Behandlung [14]. Eine antidiabetische Therapie, die mit einer (frühen) Reduktion des Übergewichts bzw. Adipositas bei Patienten mit T2DM einhergeht, ist mit einer höheren Adhärenz assoziiert [80] und kann somit zu einer besseren Erreichung der Therapieziele beitragen.

Die Reduktion des Körpergewichts als ein zentrales Ziel der Diabetestherapie

Aufgrund der oben genannten Zusammenhänge wird in den DDG Praxisempfehlungen empfohlen, Diabetes frühzeitig multifaktoriell zu therapieren [14]. Eine besondere Bedeutung wird den vaskulären Risikofaktoren zugeschrieben, für die individualisierte Therapieziele zu vereinbaren sind: Lebensstil, Blutdruck, Glukosestoffwechsel, Lipidstatus und Körpergewicht [14].

Die Praxisempfehlungen der DDG sehen die Gewichtsreduktion als integralen Bestandteil der T2DM-Therapie, da eine Gewichtsreduktion nicht nur die Blutzuckerwerte reduziert, sondern auch die Ausprägung von Komorbiditäten verbessert und die Mortalität senkt [54]. Daher sollte bei Übergewicht eine Gewichtsabnahme von mindestens 5% (bei BMI 27-35 kg/m²) bzw. 10% (bei BMI >35 kg/m²) angestrebt werden [14]. Das ADA/EASD Consensus-Statement (September 2022) definiert für die meisten T2DM-Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 5-15% als primäres Ziel, wobei eine 10-15%ige Abnahme prinzipiell sogar zur Diabetesremission führen kann [81].

Die aktuelle Version des ADA / EASD Consensus-Statements vom September 2022 hebt dabei besonders die Bedeutung der Gewichtsreduktion beim T2DM hervor. ADA und EASD definieren die Gewichtsabnahme, die HbA_{1c}-Reduktion und die Senkung des kardiovaskulären Risikos als gleichbedeutende Ziele. Das Erreichen normgerechter HbA_{1c}- und Gewichtswerte stellt somit ein übereinstimmendes Therapieziel aktueller Leitlinien dar, an dem sich blutzuckersenkende und andere medikamentöse Therapien des T2DM orientieren sollten.

Bei der Wahl der medikamentösen Therapie des T2DM bei Patienten mit Übergewicht bzw. Adipositas sollten Wirkstoffe (Metformin, GLP-1-Rezeptoragonisten, SGLT 2-Hemmer) bevorzugt werden, die eine Gewichtsreduktion ermöglichen [14].

Bis zum Herbst 2023 will der G-BA ein DMP zur Adipositas einführen, das zu einer allgemein verbesserten Versorgungssituation auch von T2DM-Patienten mit Adipositas führen könnte [82–84]. Bereits aktuell wird im DMP für T2DM für Patienten mit Übergewicht eine Gewichtsreduktion zur Verbesserung der Glukosekontrolle und Senkung des kardiovaskulären Risikos empfohlen. Es wird zudem darauf hingewiesen, dass wenn trotz Unterstützung Versuche zur Gewichtsreduktion bei stark adipösen Patienten ohne Erfolg bleiben, eine bariatrische Intervention überprüft werden sollte [85].

Allgemein wird auch vom BfArM die Gewichtsreduktion als patientenrelevant angesehen, wie etwa bei den digitalen Gesundheitsanwendungen „Zanadio“ und „Oviva Direkt“, bei denen eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% einen wesentlichen Faktor für die Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellen kann [86]. Diese Einschätzung des BfArM bestätigte sich in einer G-BA Frühberatung zu Tirzepatid, in der eine Gewichtsreduktion von 5% zumindest bei Patienten mit Übergewicht/Adipositas sowie manifester CV-Erkrankung oder CV-Risikofaktoren als eindeutig patientenrelevant eingestuft wurde [87].

Hinsichtlich der Patientenrelevanz ist erwähnenswert, dass der G-BA die Parameter Körpergewicht und BMI in der Nutzenbewertung für Setmelanotid im dort speziellen AWG (Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren) als bedeutsame Morbiditätsparameter einschätzt: So ginge die Adipositas mit einer stark erhöhten Mortalität und Morbidität einher, wobei insbesondere kardiovaskuläre, metabolische, respiratorische und orthopädische Komplikationen, die bereits im Kindesalter auftreten könnten, relevant seien. „Vor diesem Hintergrund hat im vorliegenden Anwendungsgebiet der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas die relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs einen bedeutsamen klinischen Stellenwert“ [88].

Fazit

Zusammenfassend stellt das Körpergewicht bzw. dessen Reduktion einen patientenrelevanten Endpunkt bei der Nutzenbewertung in der Indikation T2DM dar.

Adipositas per se ist eine eigenständige chronische Erkrankung, die mit eingeschränkter Lebensqualität und erhöhten Risiken für Folge- und Begleiterkrankungen einhergeht. Im DMP für T2DM wird für Patienten mit Übergewicht eine Gewichtsreduktion zur Verbesserung der Glukosekontrolle und Senkung von kardiovaskulären Risiken empfohlen. Bei der Wahl der medikamentösen Therapie des T2DM sollen entsprechende Wirkstoffe bevorzugt werden.

Eine Gewichtsreduktion bei Menschen mit T2DM und Übergewicht bzw. Adipositas verbessert die Blutzuckereinstellung, senkt die Gesamtmortalität und das Risiko für makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen sowie für nahezu alle Diabetes-bezogenen Komorbiditäten inkl. maligner Erkrankungen. Zudem kann eine Gewichtsreduktion prinzipiell zu einer Remission des Diabetes führen. Des Weiteren steigert eine Gewichtsreduktion die durch die Grunderkrankung eingeschränkte Lebensqualität der Betroffenen und verbessert die Therapieadhärenz. Dies kann zu einer besseren Erreichung der Therapieziele bei Patienten mit T2DM beitragen. Insbesondere eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% ist mit den oben genannten positiven Auswirkungen assoziiert. Dementsprechend erachtet das BfArM die Gewichtsreduktion als patientenrelevant.

Validität

Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte gemäß standardisierter Messprotokolle der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [89]. Sie unterliegt keiner subjektiven Interpretation (kalibrierte elektronische Waage). Der Endpunkt ist somit als valide anzusehen.

Operationalisierung

Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert zwischen Baseline (Woche 0) und Woche 52 bzw. Woche 104 (Details siehe Tabelle 4-34).

Renale Morbidität

Patientenrelevanz

Die diabetische Nephropathie ist eine schwerwiegende Komplikation bei Menschen mit T2DM und mit weiteren Folgen für das kardiovaskuläre System und andere Organsysteme verbunden. Im Verlauf der Erkrankungen kann es zu einer Veränderung der Ausscheidung von Eiweiß im Urin und zu einer Reduktion der Nierenfunktion kommen. Eine verminderte Nierenfunktion ist erkennbar an einer Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Zudem können sich mit Diabetes assoziierte Begleiterkrankungen wie zum Beispiel arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen entwickeln und verstärken [90].

Patienten mit Diabetes, die von einer Nierenschädigung betroffen sind, haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [90]. Laut NVL besteht daher eines der Ziele der Therapie des T2DM aus der Vermeidung von Folgeschäden, darunter auch der Erhalt der Nierenfunktion [26]. Mindestens einmal im Jahr sollten bei Menschen mit Diabetes die eGFR sowie die Albuminurie bestimmt werden [90].

Weiterhin nennt der G-BA in einem Beratungsgespräch zu Tirzepatid Folgeschäden und Symptome der Erkrankung, konkret u.a. Nephropathie, als patientenrelevanten Endpunkt [1].

Validität

Die Erfassung dieses Endpunkts unterliegt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert) bzw. ist durch die zugrunde liegenden Ereignisse (Nierentransplantation, Beginn einer Dialyse, Tod) objektiv dokumentierbar. Er ist somit als valide anzusehen.

Operationalisierung

- Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Details siehe Tabelle 4-38)
- Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts bestehend aus (Details siehe Tabelle 4-38)
 - Neuauftreten einer Makroalbuminurie
 - Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline
 - Renaler Tod
 - Nierenerkrankung im Endstadium bestehend aus
 - eGFR < 15
 - Nierentransplantation

- Beginn einer chronischen Dialyse

Gesundheitszustand mittels der EQ-5D VAS

Patientenrelevanz

Der Gesundheitszustand wurde anhand der EQ-5D VAS (European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala) gemessen. Der G-BA hat diesen bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen in der Indikation T2DM als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt [91, 92]. Gemäß Spruchpraxis des G-BA gelten Veränderungen in den Werten der EQ-5D VAS in Höhe von mindestens 7, 10 bzw. 15 Punkten als klinisch relevant [93, 94].

Validität

Die EQ-5D VAS ist eine generische Skala zur Messung des patientenberichteten Gesundheitszustands. Die Skala reicht von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) [95]. Der EQ-5D ist ein weit verbreitetes und für die hier betrachtete Indikation T2DM validiertes Instrument [96]. Für die Studie SURPASS-4 wurden die Fragebögen in die jeweilige Landessprache übersetzt und linguistisch validiert [23].

Operationalisierung

Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben (Details siehe Tabelle 4-42).

Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL

Patientenrelevanz

Die deutliche Mehrheit der Patienten mit T2DM neigt zu Übergewicht bzw. Adipositas [97]. Die Reduktion des Körpergewichts ist somit eines der Ziele der Diabetesbehandlung, um das Risiko für makrovaskuläre Folgekomplikationen zu minimieren [26] (zur weiteren Bedeutung der Reduktion des Körpergewichts siehe wie zuvor beschrieben beim entsprechenden Endpunkt sowie in Modul 3, Abschnitt 3.2). Die dafür notwendige körperliche Aktivität stellt einen der Grundpfeiler einer jeden antihyperglykämischen Therapie dar [26]. Ziel ist eine gesteigerte körperliche Fitness und damit eine Verbesserung der Lebensqualität [98]. Der Einfluss des Körpergewichts auf die Fähigkeit, an Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen, ist somit patientenrelevant. Auf einer Skala mit transformierten Werten von 0 bis 100 Skala gelten gemäß Dossiervorlage (15% der Skalenspannweite) Veränderungen des APPADL in Höhe von mindestens 15 Punkten als klinisch relevant.

Validität

Der Fragebogen APPADL (Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; frühere Bezeichnung IW-ADL; Impact of Weight on Activities of Daily Living) enthält sieben Fragen bezüglich der Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens, wie etwa Beweglichkeit, Haus- und Gartenarbeit oder Sporttreiben [99, 100]. Jede der sieben Fragen kann auf einer Skala von 1 bis 5 bewertet werden, wobei 1 „nicht fähig, diese Tätigkeit auszuführen“ und 5 „keine Schwierigkeiten, diese Tätigkeit auszuführen“ bedeutet. Ein hoher Gesamtwert zeigt demnach eine gute Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens an, ein niedriger eine schlechte Fähigkeit. Die Gesamtskala (Summe der Einzelwerte) reicht von 7 bis 35 [99, 100]. Die ursprüngliche Skala von 7 bis 35 wurde auf eine Spanne von 0 bis 100 transformiert.

Eine Studie hat die Zuverlässigkeit und Validität des APPADL für Patienten mit T2DM und Adipositas bestätigt [99].

Operationalisierung

Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem APPADL erreicht haben (Details siehe Tabelle 4-47).

Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP

Patientenrelevanz

Die deutliche Mehrheit der Patienten mit T2DM neigt zu Übergewicht bzw. Adipositas [97]. Auch hier ist eine Reduktion des Körpergewichts eines der Therapieziele, um das Risiko für makrovaskuläre Folgekomplikationen zu minimieren [26] (zur weiteren Bedeutung der Reduktion des Körpergewichts siehe wie zuvor beschrieben beim entsprechenden Endpunkt sowie in Modul 3, Abschnitt 3.2). Die Notwendigkeit von körperlicher Aktivität stellt einen der Grundpfeiler einer jeden antihyperglykämischen Therapie dar [26]. Mit ihr sollen die körperliche Fitness und deren Wahrnehmung verbessert sowie die Lebensqualität gesteigert werden [98]. Der Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung ist demnach als patientenrelevant anzusehen. Auf einer Skala mit transformierten Werten von 0 bis 100 gelten gemäß Dossiervorlage (15% der Skalenspannweite) Veränderungen des IW-SP in Höhe von mindestens 15 Punkten als klinisch relevant.

Validität

Der Fragebogen IW-SP (Impact of Weight on Self-Perception) umfasst drei Fragen. Sie eruieren, inwiefern das Körpergewicht die Selbstwahrnehmung beeinflusst, etwa durch Vergleich mit anderen Menschen [101]. Jede Frage kann auf einer Skala von 1 bis 5 bewertet

werden, wobei 1 „immer“ und 5 „nie“ bedeutet. Ein hoher Gesamtwert liegt demnach bei einer positiven Selbstwahrnehmung und ein niedriger bei einer negativen Selbstwahrnehmung vor. Die Gesamtskala (Summe der Einzelwerte) reicht von 3 bis 15 [101]. Der IW-SP-Fragebogen ist zuverlässig und validiert für Patienten mit T2DM und Adipositas [101]. Hier wurde die ursprüngliche Skala von 3 bis 15 auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert.

Operationalisierung

Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem IW-SP erreicht haben (Details siehe Tabelle 4-52).

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

Therapiezufriedenheit mittels DTSQ

Patientenrelevanz

Einfach zu handhabende Therapieregime sind unter Alltagsbedingungen vorteilhaft, weil dadurch die Therapieadhärenz und damit letztlich der Therapieerfolg verbessert werden kann. Auch bedeutet ein einfach zu handhabendes Therapieregime eine große Entlastung für die Patienten, die im vorliegenden Anwendungsgebiet häufig komorbide sind und bereits verschiedene weitere Medikamente einnehmen müssen. Einfachere Behandlungsregime können daher einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität haben. Eine Polymedikation wird außerdem als eine wesentliche Barriere bei der Erreichung von Therapiezielen angesehen [26]. Die Verbesserung der Therapiezufriedenheit gehört daher zu den erklärten Zielen der nationalen Versorgungsleitlinie [26]. Da durch die 1x-wöchentliche Gabe von Tirzepatid im Gegensatz zu beispielsweise einer Insulintherapie weder tägliche Blutzuckermessungen noch häufige Anpassungen der Dosis erforderlich sind, ist die Anwendung von Tirzepatid einfach und patientenfreundlich.

Aufgrund der Relevanz für die Therapieadhärenz und der potenziellen Auswirkungen auf die Lebensqualität wird die Therapiezufriedenheit als patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Gemessen wurde die Therapiezufriedenheit anhand des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) [102]. Der DTSQ ist ein Messinstrument, das die Therapiezufriedenheit anhand von drei Dimensionen erfasst: Behandlungszufriedenheit, Hyperglykämiewahrnehmung und Hypoglykämiewahrnehmung. Die Behandlungszufriedenheit wiederum wird anhand von sechs Items erfasst die Wahrnehmung der Hyper- und Hypoglykämie jeweils anhand von einem Item. Der DTSQc (change Version) umfasst Werte von -18 bis +18 [103]. Daher gilt eine Verbesserung in Höhe von 2,7 Punkten gemäß G-BA als klinisch relevant.

Validität

Der DTSQ ist ein validierter Fragebogen, der häufig zur Erfassung der Therapiezufriedenheit bei T2DM angewendet wird. Er kann somit zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Des

Weiteren wird der DTSQ von der World Health Organization und der internationalen Diabetesgesellschaft zur Messung der Therapiezufriedenheit empfohlen [102].

Operationalisierung

Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 2,7 Punkte im Fragebogen DTSQc erreicht haben (Details siehe Tabelle 4-57).

4.2.5.2.2.4 Sicherheit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und sind damit als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Als therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse reflektieren sie die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Erhebung von Sicherheitsendpunkten der Beurteilung der Verträglichkeit.

Für das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet besonders relevant sind Hypoglykämie-bezogene unerwünschte Ereignisse. Entsprechend der NVL sollten bei Patienten mit T2DM individualisierte Therapieziele bezüglich des HbA_{1c}-Wertes vereinbart werden [26]. Eine Herausforderung der T2DM-Therapie besteht jedoch in der Vermeidung von Hypoglykämien bei gleichzeitig angestrebter Reduktion des Blutzuckerspiegels. Hypoglykämien können zu Störungen des myokardialen Blutflusses mit konsekutiven Ischämien und myokardialen Schäden führen. Speziell Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für posthypoglykämische kardiovaskuläre Episoden wie Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom [6]. Daher sollen laut aktuellen Praxisleitlinien Hypoglykämien bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung unbedingt vermieden werden [7]. Bestimmte Personengruppen sind besonders gefährdet, wenn sie eine Hypoglykämie erleiden (wie z. B. LKW-Fahrer oder Personen, die in großer Höhe oder an Maschinen arbeiten, sowie alleinlebende Senioren). Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit, kann zum Entzug der Fahrerlaubnis führen und bedingt für den Patienten einen erheblichen Verlust der Mobilität und eine eingeschränkte Berufstätigkeit [104]. Nachweislich haben Hypoglykämien einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit T2DM [8–11]. Bei der Minderung der Lebensqualität spielen Häufigkeit und Schwere der Hypoglykämien eine Rolle [8, 10–12]. Die Angst vor Hypoglykämien beeinträchtigt das Sozialleben der Patienten und kann negative Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben [12]. Hypoglykämien, die tagsüber auftreten, kann üblicherweise mit der Gabe schnell wirkender Kohlenhydrate begegnet werden. Im Unterschied dazu ist der Patient bei einer nächtlichen Hypoglykämie dieser quasi ausgeliefert, ohne eine Möglichkeit zu reagieren. Eine gleichzeitig vorliegende gestörte physiologische Gegenreaktion kann zudem dazu führen, dass der Aufwachreiz beeinträchtigt ist, wodurch der Patient der nächtlichen Hypoglykämie umso länger ausgesetzt ist [105]. Somit sind Hypoglykämien generell als auch nächtliche

Hypoglykämien im Speziellen als für das vorliegende Anwendungsgebiet patientenrelevante und besonders bedeutsame unerwünschte Ereignisse anzusehen.

Insbesondere schwere Hypoglykämien stellen ein für die hiervon betroffenen Patienten einschneidendes Ereignis dar, da sie nicht ohne die Hilfe Dritter behandelbar sind. Schwere Hypoglykämien sind unmittelbar lebensbedrohlich und erhöhen das allgemeine Mortalitätsrisiko und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [106–108]. Schwere Hypoglykämien können außerdem zu muskuloskelettalen Verletzungen nach Krämpfen [109] führen und sind mit einem erhöhten Sturzrisiko [110, 111] sowie mit Angst und Depressionen [112] assoziiert.

Neben Hypoglykämien werden in der Fachinformation von Tirzepatid gastrointestinale Ereignisse, akute Pankreatitis und diabetische Retinopathie als besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung genannt [3].

Die Behandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit einer erhöhten Rate gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse assoziiert sein [14, 26]. Zudem wurden von Zulassungsbehörden Bedenken hinsichtlich eines erhöhten Risikos für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis geäußert, wobei der diesbezügliche Mechanismus noch ungeklärt ist [113]. In verschiedenen Meta-Analysen konnte ein tatsächlich erhöhtes Pankreatitis-Risiko unter einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten allerdings nicht bestätigt werden [114–116]. Vergleichbares gilt für das Risiko von diabetischen Retinopathien unter GLP-1-Rezeptoragonisten: Diesbezüglich durchgeführten Meta-Analysen ergaben zumeist kein erhöhtes Risiko unter Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten [117–121].

Die oben genannten unerwünschten Ereignisse wurden in der eingeschlossenen Studie als UE von besonderem Interesse untersucht (Hypoglykämien, Schwere gastrointestinale Ereignisse, Pankreatitis, Diabetische Retinopathien). Zudem wurden weitere UE von besonderem Interesse betrachtet: Schwere anhaltende Hyperglykämien, Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie, Malignitäten, Schwere kardiovaskuläre Ereignisse, Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen, Überempfindlichkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle, Akute Erkrankungen der Gallenblase, Erkrankungen der Leber, Akute renale Ereignisse, Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose, Amputation / periphere Revaskularisation, Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten sowie Dehydrierung.

Validität

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß dem internationalen Standard, basierend auf dem MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung). Die erfassten unerwünschten Ereignisse sind daher als valide anzusehen.

Die Auswahl, der im vorliegenden Dossier dargestellten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, basiert auf den in der jeweiligen Studie prädefinierten unerwünschten

Ereignisse von besonderem Interesse [23]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Hypoglykämien entsprechend der Hinweise in der G-BA Beratung [122] bzw. Spruchpraxis des G-BA [91] operationalisiert (siehe Tabelle 4-65).

In der Studie SURPASS-4 wurden Todesfälle und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert: Myokardinfarkt; Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris; Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; Koronarinterventionen (wie Koronararterien-Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention); zerebrovaskuläre Ereignisse (einschließlich zerebrovaskulärer Insult, Schlaganfall und Transitorische ischämische Attacke [TIA]). Ebenso wurden alle vermuteten Fälle einer akuten oder chronischen Pankreatitis durch ein unabhängiges Ärztekomitee adjudiziert. Zur Bewertung der Pankreatitis-Ereignisse wurden dem Komitee auch Daten zu unerwünschten Ereignissen von schweren oder schwerwiegenden Abdominalschmerzen unbekannter Ursache bereitgestellt, um eine mögliche Pankreatitis oder andere das Pankreas betreffende Erkrankungen zu beurteilen. Aufgrund dieser Bewertung durch ein unabhängiges Ärztekomitee ergibt sich für die oben genannten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse eine erhöhte Validität.

Operationalisierung

Jegliche unerwünschte Ereignisse, operationalisiert als (Details siehe Tabelle 4-62):

Unerwünschte Ereignisse

- Definition eines unerwünschten Ereignisses (UE): jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation auftrat, unabhängig eines kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher jedes ungünstige oder ungewollte Anzeichen sein (darunter auch ein abnormer Laborwert), ein Symptom oder eine Erkrankung (neu aufgetreten oder verschlechtert), das bzw. die in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation auftrat.
- Dargestellt werden Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrads und mit Schweregrad „schwer“ (Einstufung nach Maßgabe des Prüfarztes). Unerwünschte Ereignisse der Schweregrade „mild“ und „moderat“ werden in Anhang 4-G.3 dargestellt.
- Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads sowie schwere unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term werden im Anhang 4-G.1 dargestellt.
- Die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse kann auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten, weshalb dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als
 - Todesfall;
 - alle lebensbedrohlichen Situationen;
 - Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung;
 - dauerhafte oder erhebliche Behinderung/Invalidität;
 - kongenitale Anomalie/Geburtsfehler;
 - wichtige medizinische Ereignisse, die zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führen, aber den Patienten gefährden können oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der anderen oben genannten Ergebnisse zu verhindern.
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term werden im Anhang 4-G.1 dargestellt.

UE, die zu einer Hospitalisierung führten

- Alle UE, aufgrund derer Patienten hospitalisiert werden mussten oder die zu einer Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung geführt haben

UE, die zum Behandlungsabbruch führten

- Alle UE, aufgrund derer Patienten die Behandlung endgültig abbrechen mussten.
- Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aller Schweregrade nach System Organ Class bzw. Preferred Term werden deskriptiv im Anhang 4-G.1 dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Details siehe Tabelle 4-65); Anteil der Patienten mit:

- Schwere Hypoglykämien
- Nächtliche schwere Hypoglykämien
- Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte
- Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien
- Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien
- Pankreatitis
- Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie
- Malignitäten

- Schwere kardiovaskuläre Ereignisse
- Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen
- Überempfindlichkeit
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Diabetische Retinopathien
- Akute Erkrankungen der Gallenblase
- Erkrankungen der Leber
- Schwere gastrointestinale Ereignisse
- Akute renale Ereignisse
- Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose
- Amputation / periphere Revaskularisation

Tirzepatid ist der erste zugelassene lang wirksame duale GIP/GLP-1-Rezeptoragonist (zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Tirzepatid siehe Modul 2). Die Behandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit einer erhöhten Rate gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse assoziiert sein [26]. Vor diesem Hintergrund werden neben dem prädefinierten AESI „Schwere gastrointestinale Ereignisse“ (operationalisiert als MedDRA SOC Gastrointestinal disorders) die Ergebnisse zu den MedDRA Preferred Terms „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ gesondert dargestellt.

4.2.5.2.2.5 Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens

Bei Vorliegen geeigneter Ansprechkriterien bzw. einer MID (minimaler relevanter Unterschied) wurde zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens die entsprechende Responderanalyse herangezogen und der Effekt geschätzt mittels Relativem Risiko (RR) bzw. mittels Risikodifferenz (RD), wenn ein RR nicht zu ermitteln war. Die kontinuierliche Auswertung der Variable wird ergänzend zur Responderanalyse dargestellt.

Die Zusatznutzenkategorien werden gemäß AMNutzenV definiert [25]:

- Erheblicher Zusatznutzen: „nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 (...), insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von

schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“.

- **Beträchtlicher Zusatznutzen:** „gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 (...), insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“.
- **Geringer Zusatznutzen:** „gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 (...), insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“.
- **Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen:** „ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt“.

4.2.5.2.3 Statistische Methoden

Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) und mittels des treatment-regimen estimand ausgewertet, d. h. Daten nach Gabe einer Rescuetherapie oder nachdem die Studienmedikation abgebrochen wurde, wurden in der Analyse berücksichtigt. Endpunkte zur Sicherheit wurden basierend auf dem Safety Analysis Set (SAS) ausgewertet. Beschreibung der in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendeten Analysepopulationen: siehe Tabelle 4-13.

Alle Endpunkte werden jeweils für einen Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme versus Insulin glargin und zusätzlich für einen Vergleich der einzelne Tirzepatid-Studienarme versus Insulin glargin ausgewertet. So ergeben sich die folgenden Vergleiche:

- Tirzepatid 5 mg, Tirzepatid 10 mg und Tirzepatid 15 mg gepoolt versus Insulin glargin;
- Tirzepatid 5 mg versus Insulin glargin; Tirzepatid 10 mg versus Insulin glargin; Tirzepatid 15 mg versus Insulin glargin.

Für Tirzepatid stellen gemäß Fachinformation [3] und EMA [13] die Dosierungen 5 mg, 10 mg und 15 mg empfohlene Erhaltungsdosierungen dar. Deshalb wurden im vorliegenden Dossier jeweils die Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme als primäre Auswertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und hierfür die zugehörigen Subgruppenanalysen dargestellt. Dieses Vorgehen deckt sich mit früheren Verfahren zu antidiabetischen Arzneimitteln zur Ableitung des Zusatznutzens und stellt ein akzeptiertes Procedere dar [4, 5]. Die Ergebnisse der einzelnen Tirzepatid-Studienarme für die relevante Teilpopulation der Studie SURPASS-4 werden aus Transparenzgründen ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.

Stratifizierungsfaktoren als Bestandteil der statistischen Modelle

In der Gesamtstudie waren die folgenden (Stratifizierungs-)variablen Bestandteil der statistischen Modelle: Land/gepooltes Land, HbA_{1c}-Wert zu Baseline ($\leq 8,5\%$ oder $> 8,5\%$ [69 mmol/mol]), Einnahme von SGLT 2-Hemmer zu Studienbeginn (ja/nein).

In den statistischen Modellen für das vorliegende Nutzendossier wurden folgende Stratifizierungsvariablen nicht berücksichtigt:

- Einnahme von SGLT 2-Hemmer zu Studienbeginn (ja/nein)
Aufgrund der Definition der Analysepopulation (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1) nahmen alle Patienten SGLT 2-Hemmer zu Studienbeginn ein. Dieser Faktor war daher obsolet.
- Land/gepooltes Land
Aufgrund des geringen Umfangs der Analysepopulation konvergierte die überwiegende Mehrzahl der Modelle nur, wenn dieser Faktor nicht berücksichtigt wurde. Daher wurde entschieden, aus Konsistenzgründen diesen Faktor in keines der Modelle einzuschließen.

In allen statistischen Modellen für die Analyse des HbA_{1c}-Werts wurde der Faktor HbA_{1c}-Wert zu Baseline ($\leq 8,5\%$ oder $> 8,5\%$) durch den kontinuierlichen HbA_{1c}-Wert zu Baseline ersetzt.

Kontinuierliche Endpunkte

HbA_{1c}-Wert/Körpergewicht

Hinsichtlich der kontinuierlichen Endpunkte HbA_{1c}-Wert und Körpergewicht war die in der Studie SURPASS-4 a priori geplante und primäre Wirksamkeitsanalyse die Veränderung des jeweiligen Parameters von Baseline zu Woche 52 [24]. Da es sich bei der Studie SURPASS-4 um eine bezüglich Studiendauer ereignisgesteuerte Studie handelt, wurden diese Endpunkte auch zu späteren Zeitpunkten als Woche 52 erhoben. Dies betrifft insbesondere Patienten, die zu einem frühen Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen wurden. Zum diesbezüglichen Patientenfluss siehe Anhang 4-E. Entsprechend der a priori geplanten Analyse wird für das vorliegende Dossier die Auswertung zum Zeitpunkt Woche 52 als Hauptanalyse angesehen. Die späteren Zeitpunkte werden ergänzend dargestellt.

Analog zur Gesamtstudie erfolgte die Auswertung mittels MMRM (Mixed-model repeated Measure) mit der REML-Methode (Restricted Maximum Likelihood). Behandlung, Visite, sowie der Interaktionsterm aus Behandlung*Visite wurden als feste Effekte, der jeweilige Wert zu Baseline als Kovariate in das Modell aufgenommen. Für die Analyse des Körpergewichts wurde zusätzlich der Faktor HbA_{1c}-Wert zu Baseline ($\leq 8,5\%$ oder $> 8,5\%$) berücksichtigt.

Es wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) oder die LS-Mittelwerte (Methode der kleinsten Quadrate) mit Standardfehler (SE) zu Baseline angegeben. Außerdem wurden für

jeden Zeitpunkt die LS-Mittelwerte mit SE der Veränderung seit Baseline je Behandlungsarm dargestellt, zudem die LS-Mittelwertdifferenz der Veränderung seit Baseline zwischen den Behandlungsarmen, jeweils mit zugehörigem 95%-KI. Der zeitliche Verlauf der LS-Mittelwerte der Veränderung seit Baseline wurde außerdem graphisch dargestellt. Weiterhin wurde das Effektmaß Hedges' g mit dem zugehörigen 95%-KI berechnet.

EQ-5D VAS, APPADL, IW-SP, DTSQ

Analog zur Gesamtstudie wurden die aufgeführten patientenberichteten Endpunkte mittels ANCOVA ausgewertet, mit den Faktoren Behandlung, HbA_{1c} zu Baseline ($\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$) und dem jeweiligen Wert zu Baseline. Fehlende Werte wurden per Fortschreibung des letzten Wertes post-Baseline (LOCF, Last Observation Carried Forward) ersetzt.

Es wurden die Mittelwerte mit SD oder die LS-Mittelwerte mit SE zu Baseline angegeben. Außerdem wurden für den Zeitpunkt Woche 52 die LS-Mittelwerte mit SE der Veränderung seit Baseline je Behandlungsarm dargestellt, zudem die LS-Mittelwertdifferenz der Veränderung seit Baseline zwischen den Behandlungsarmen, jeweils mit zugehörigem 95%-KI. Weiterhin wurde das Effektmaß Hedges' g mit dem zugehörigen 95%-KI berechnet. Da die patientenberichteten Endpunkte nur zu Baseline und Woche 52 erhoben wurden, wurde auf eine graphische Darstellung der Veränderung seit Baseline verzichtet.

Dichotome Endpunkte

HbA_{1c}-Wert/Körpergewicht

Aufgrund des geringen Umfangs der Analysepopulation konvergierten die initial geplanten, longitudinalen Modelle der Gesamtstudie nicht. Daher wurden für jeden Zeitpunkt separate Modelle gerechnet mit den Faktoren Behandlung, HbA_{1c}-Wert zu Baseline ($\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$) und dem jeweiligen Wert zu Baseline.

Das Relative Risiko, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert wurden mittels Log-Binomialer Regression berechnet. Das Odds Ratio, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert wurden mittels logistischer Regression berechnet. Die Risikodifferenz, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert wurden mittels linearer Regression berechnet. Es wurden nur Patienten mit mindestens einem vorhandenem Post-Baselinewert der Respondervariable in die Analyse eingeschlossen. Alle Analysen basierten auf beobachteten Werten.

Dichotome Endpunkte wurden mit beobachteten Häufigkeiten und Anteilen beschrieben. Zusätzlich wurden mit dem oben genannten Modell das RR, OR (jeweils Tirzepatid gegenüber Vergleichstherapie) und ARR (Tirzepatid minus Vergleichstherapie bezogen auf die Anteile der Patienten mit Ereignis) inkl. jeweiliger 95%-Konfidenzintervalle ausgewertet.

Konsistent zur a priori geplanten Analyse (siehe oben und [24]) wurden die Responderanalysen für den Zeitpunkt 52 Wochen durchgeführt.

EQ-5D VAS, APPADL, IW-SP, DTSQ

Konsistent zur a priori geplanten Analyse des primären Endpunkts (siehe oben und [24]) wurden die Responderanalysen für den Zeitpunkt 52 Wochen durchgeführt.

Patienten mit nur einem Baseline-Wert und keinem Wert post-Baseline gingen als Nonresponder in die Analyse ein. Für Patienten mit Werten post-Baseline, aber keinem Wert zu Woche 52, wurde dieser Wert mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der geplanten statistischen Modelle wurden RR, OR (jeweils Tirzepatid gegenüber Vergleichstherapie), RD (Tirzepatid minus Vergleichstherapie bezogen auf die Anteile der Patienten mit Response) und 95%-KI unadjustiert bestimmt, d. h. basierend auf einfachen Vierfeldertafeln. Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte mittels Fisher's Exact Test. Gegebenenfalls wurde eine Nullzellenkorrektur nach Haldane-Anscombe vorgenommen (Addition von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit).

Sicherheit

Die Endpunkte hinsichtlich Sicherheit wurden generell zum Zeitpunkt Woche 108 (inklusive Safety-Follow-up) ausgewertet.

Dichotome Endpunkte wurden mit beobachteten Häufigkeiten und Anteilen beschrieben. Zusätzlich wurden das RR, OR (jeweils Tirzepatid gegenüber Vergleichstherapie) und RD (Tirzepatid minus Vergleichstherapie bezogen auf die Anteile der Patienten mit Ereignis) inklusive jeweiliger 95%-KI dargestellt. Alle drei Schätzer wurden unadjustiert berechnet, basierend auf einfachen Vierfeldertafeln.

Der Vergleich der Behandlungsgruppen erfolgte mittels Fisher's Exact Test. Gegebenenfalls wurde eine Nullzellenkorrektur nach Haldane-Anscombe vorgenommen (Addition von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit).

Ereigniszeitanalysen

Entsprechende Endpunkte wurden mittels einer Cox-Proportional-Hazard Regressionsanalyse mit Behandlung als festem Effekt ausgewertet. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde das HR (Hazard Ratio) mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert berichtet. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt zensiert, an dem ihre Studienteilnahme endete.

Für alle Ereigniszeitanalysen wurden zusätzlich die beobachteten Häufigkeiten, der Anteil der Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis mit 95%-KI angegeben (falls erreicht) und Kaplan-Meier Kurven der kumulativen Inzidenz dargestellt.

Slope-Analysen

Die Slope-Analysen zur eGFR (Rate der Veränderung) wurden mittels eines Regressionsmodells mit gemischten Effekten durchgeführt, mit den festen Faktoren Behandlung, HbA_{1c}-Wert zu Baseline ($\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$), sowie dem eGFR-Wert zu Baseline als

Kovariate. Der Intercept und die patientenindividuelle Zeit gingen als zufällige Effekte in das Modell ein. Ebenso enthalten ist der Term Zeit*Behandlung. Hierbei wurde die genaue Anzahl von Tagen seit Baseline in der Analyse berücksichtigt, nicht die geplante Zeit der Visite.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität^{8,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

Da im vorliegenden (Teil-)Anwendungsgebiet nur eine Studie eingeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5), wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) erfolgten die Analysen zum primären Endpunkt Änderung des HbA_{1c}-Wertes basierend auf dem FAS sowie auf dem Efficacy Analysis Set (EAS), das Patienten ausschließt, die eine Rescue-Medikation einleiten mussten oder die die Studienmedikation abgesetzt haben. Beide Analysen kommen zu übereinstimmenden Ergebnissen, was die Robustheit der Daten der gesamten Studienpopulation unterstreicht [22]. Zu berücksichtigen ist, dass die Analysen für das Dossier auf einer Teilpopulation der Studie beruhen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1). Auch diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den im CSR berichteten Daten.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.11).

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

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

4.2.5.5.1 Durchgeführte Subgruppenanalysen

Für das vorliegende Dossier wurden Subgruppenanalysen zu allen Hauptanalysen, in Abgrenzung zu ergänzend durchgeführten Analysen, der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) vorgenommen.

Da die Endpunkte „Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL“, „Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP“ und „Therapiezufriedenheit mittels DTSQ“ im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bisher nicht berücksichtigt wurden [91, 123, 124], werden für diese Endpunkte kein Subgruppenanalysen dargestellt.

Gemäß G-BA-Spruchpraxis [4, 5] sowie im Sinne der gleichermaßen als Erhaltungsdosierungen empfohlenen Einzeldosierungen von Tirzepatid [3, 13] werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und entsprechend hierzu Subgruppenanalysen dargestellt.

4.2.5.5.2 Berücksichtigte Subgruppenmerkmale

Es wurden die folgenden Subgruppenmerkmale herangezogen:

- Alter zu Baseline (<65 Jahre versus ≥ 65 Jahre);
- Geschlecht (männlich versus weiblich);
- HbA_{1c}-Wert zu Baseline ($\leq 8,5\%$ versus $> 8,5\%$);
- BMI zu Baseline (<30 kg/m² versus $\geq 30 - < 35$ kg/m² versus ≥ 35 kg/m²);
- Nierenfunktion (eGFR <60 mL/min/1,73m² versus ≥ 60 mL/min/1,73m²);
- Diabetesdauer (≤ 5 Jahre versus $\geq 5 - < 10$ Jahre versus > 10 Jahre);
- OECD-Land⁹ (ja versus nein)

Bei Patienten mit T2DM und Übergewicht/Adipositas besteht ein erhöhter therapeutischer Bedarf (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2). Um die Effekte von Tirzepatid bei dieser Patientenpopulation weiter zu untersuchen, wurden explorative post-hoc Subgruppenanalysen zum Merkmal „BMI zu Baseline“ und dem Trennpunkt 40 kg/m² durchgeführt. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind ergänzend in Anhang 4-G.2 dargestellt.

Der Trennpunkt 65 Jahre für das Merkmal Alter zu Baseline entspricht der diesbezüglichen Angabe in der EMA-Leitlinie zur Berücksichtigung geriatrischer Patienten in klinischen Studien [125].

⁹ OECD-Länder in der Studie waren Australien, Kanada, Griechenland, Israel, Mexiko, Polen, Slowakei, Spanien und die Vereinigten Staaten von Amerika. Nicht-OECD-Länder waren Argentinien, Brasilien, Rumänien, Russland und Taiwan.

Der Trennpunkt 8,5% für das Merkmal HbA_{1c}-Wert zu Baseline entspricht der Obergrenze des diesbezüglichen Zielkorridors in den einschlägigen Leitlinien [14, 26] und war Stratifizierungsfaktor der Studie SURPASS-4 [23].

Die Trennpunkte 30 und 35 kg/m² für das Merkmal BMI zu Baseline entsprechen den Grenzen zur Einteilung in einzelne Adipositas-Grade der WHO [126].

Der Trennpunkt 60 mL/min/1,73m² für das Merkmal Nierenfunktion entspricht dem Grenzwert zur Einteilung einer Nierenfunktionsstörung in die Grade „mild“ und „moderat“ gemäß KDIGO-Leitlinie [127].

Die Trennpunkte 5 Jahre und 10 Jahre für das Merkmal Diabetesdauer begründet sich in einem ab dieser Diabetesdauer deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Schlaganfall [128]) und Gesamtmortalität [129].

Die oben genannten Subgruppenmerkmale waren prädefiniert [23, 24], mit Ausnahme des Subgruppenmerkmals OECD-Land sowie des Trennpunkts 40 kg/m² für das Merkmal „BMI zu Baseline“. Das Merkmal „OECD-Land“ wurde zur Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext herangezogen und damit auf das Vorgehen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in den Leitliniensynopsen für das DMP Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 [130, 131] abgestellt.

Die folgenden Subgruppenvariablen waren in der Studie SURPASS-4 für ausgewählte Endpunkte ebenfalls prädefiniert [23, 24], blieben aber aus den nachfolgend genannten Gründen unberücksichtigt:

- Alter zu Baseline (<75 Jahre versus ≥75 Jahre): Überschneidung mit der oben genannten Subgruppenvariable Alter (<65 Jahre versus ≥65 Jahre).
- Abstammung, Ethnie sowie Region (USA versus andere Regionen): Statt der genannten Merkmale wurde das Merkmal OECD-Land (ja versus nein) ausgewertet, da es für die Nutzenbewertung und den deutschen Versorgungskontext als relevanter angesehen wird (siehe oben).
- BMI zu Baseline (<27 kg/m² versus ≥27 kg/m²): Überschneidung mit der oben genannten Subgruppenvariable BMI zu Baseline (<30 kg/m² versus ≥30 – <35 kg/m² versus ≥35 kg/m²). Zudem wurde für die vorliegende Nutzenbewertung die herangezogene Unterteilung (30 bzw. 35 kg/m²) für Subgruppenanalysen im Dossier als relevanter erachtet.
- Diabetesdauer (<Median versus ≥Median): Statt dem Median wurden medizinisch relevante Grenzen für dieses Subgruppenmerkmal verwendet (siehe oben). Der Median ist stichprobenabhängig und daher im Kontext einer Nutzenbewertung nicht sinnvoll zu interpretieren.

- Behandlung mit Antidiabetika zu Baseline (Metformin versus Metformin + SU versus Metformin + SGLT 2-Hemmer versus Metformin + SU + SGLT 2-Hemmer versus andere): Nicht relevant, da nur Patienten mit einer antidiabetischen Vorbehandlung bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (hier Metformin + SGLT 2) ausgewertet wurden (entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet).

Auf Subgruppenanalysen wurde verzichtet, sofern in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. sofern weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren.

Für die gemäß Verfahrensordnung vorzunehmenden Analysen werden die Ergebnisse der Interaktionstests in einer p-Wert-Matrix für alle relevanten Endpunkte und getrennt nach Endpunkten in Abschnitt 4.3.1.3.11 tabellarisch dargestellt. Die Resultate zu den patientenrelevanten Endpunkten werden im Detail für diejenigen Merkmale/Modifikatoren berichtet, für die sich ein signifikanter Interaktionstest zum Niveau $\alpha=0,05$ ergibt (entsprechend einem p-Wert zur Signifikanz des Interaktionstests von $<0,05$).

Entsprechend der Vorgabe der Dossievorlage wurden Subgruppenanalysen zu UE nach SOC (Systemorganklasse) und PT (Preferred Term) gemäß MedDRA nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu UE von besonderem Interesse sowie zu UE-Gesamtraten werden Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt.

Bei der Einordnung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass diese nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese anzusehen sind und daher keinen Beweischarakter haben, zumal die Subgruppenanalysen nicht derart prädefiniert bzw. auf multiples Testen hin adjustiert wurden. Durch eine große Anzahl ausgeführter Subgruppenanalysen bzw. Interaktionstests ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% allein zufallsbedingt eine relevante Anzahl signifikanter Interaktionstests ($p<0,05$) zu erwarten. Daher haben die in der vorliegenden Situation durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich eine eingeschränkte Aussagekraft.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden insgesamt 98 Subgruppenanalysen bzw. Interaktionstests durchgeführt, das heißt es sind ca. 5 potenziell falsch-positive Interaktionen zu erwarten. Tatsächlich ergaben sich 3 signifikante Interaktionen und damit weniger als die allein aus Zufall zu erwartende diesbezügliche Anzahl. Zudem wurden die Ergebnisse mit statistisch signifikanter Interaktion hinsichtlich einer etwaigen medizinischen Rationale geprüft. Diesbezüglich ergaben sich keine relevanten Hinweise (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11.4).

Daher werden nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie SURPASS-4 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.2.5.5.3 Statistische Methoden

Kontinuierliche Endpunkte

Das MMRM der Hauptanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) wurde um die Faktoren Subgruppe (sofern nicht bereits im Modell enthalten), Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung, Interaktion zwischen Subgruppe und Visite und 3-fach-Interaktion zwischen Subgruppe, Behandlung und Visite erweitert. Der p-Wert der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe aus dem MMRM wurde als Interaktionstest verwendet. Schätzer innerhalb der Subgruppen wurden mittels separaten MMRM pro Subgruppe analog zur Hauptanalyse ermittelt.

Dichotome Endpunkte

EQ-5D VAS

Dichotome Endpunkte für den EQ-5D VAS wurden mittels eines generalisierten linearen Modells analysiert, mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Der p-Wert der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung wurde als Interaktionstest verwendet und bezieht sich auf das RR. Schätzer innerhalb der Subgruppen wurden nicht-adjustiert analog zur Hauptanalyse ermittelt.

Sicherheit

Sicherheitsendpunkte wurden mittels eines generalisierten linearen Modells analysiert, mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Der p-Wert der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung wurde als Interaktionstest verwendet und bezieht sich auf das RR. Schätzer innerhalb der Subgruppen wurden nicht-adjustiert analog zur Hauptanalyse ermittelt.

Ereigniszeitanalysen

Das Modell der Hauptanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) wurde um die Faktoren Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe erweitert. Der p-Wert der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung wurde als Interaktionstest verwendet.

Schätzer innerhalb der Subgruppen wurden analog zur Hauptanalyse ermittelt. Falls die Anzahl der Ereignisse innerhalb einer Subgruppe <10 betrug, wurde kein Hazard Ratio berechnet und die Behandlungsarme mittels Fishers exaktem Test verglichen.

Slope-Analysen

Das Regressionsmodell mit gemischten Effekten der Slope-Analysen zu eGFR (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) wurde ergänzt um die Kovariaten Subgruppe (sofern nicht bereits im Modell enthalten), die Interaktionsterme zwischen Behandlung und Subgruppe, Zeit und Subgruppe,

sowie die 3-fach-Interaktion zwischen Behandlung, Zeit und Subgruppe. Der p-Wert der 3-fach-Interaktion aus dem Regressionsmodell wurde als Interaktionstest verwendet. Schätzer innerhalb der Subgruppen wurden analog zur Hauptanalyse ermittelt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{15, 16, 17}

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

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

Nicht zutreffend.

Da im vorliegenden (Teil-)Anwendungsgebiet bereits eine direkt vergleichende Studie zu Tirzepatid versus zVT eingeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5), wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁶ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁷ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^b
I8F-MC-GPGK (SURPASS-1)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid • Placebo
I8F-MC-GPGL (SURPASS-2)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid + Metformin • Semaglutid (1 mg q.wk., s.c.) + Metformin
I8F-MC-GPGH (SURPASS-3)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid + Metformin +/- SGLT 2-Hemmer • Insulin degludec (zieltitriert, q.d., s.c.) + Metformin +/- SGLT 2-Hemmer
I8F-MC-GPGM (SURPASS-4)	ja	ja	abgeschlossen	52-104 Wochen ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid +/- Metformin +/- SU +/- SGLT 2-Hemmer • Insulin glargin (zieltitriert, q.d., s.c.) +/- Metformin +/- SU +/- SGLT 2-Hemmer
I8F-MC-GPGI (SURPASS-5)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid + Insulin glargin (zieltitriert, q.d., s.c.) +/- Metformin • Placebo + Insulin glargin (zieltitriert, q.d., s.c.) +/- Metformin
I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid + Insulin glargin (zieltitriert, q.d., s.c.) +/- Metformin • Insulin lispro (zieltitriert, t.i.d., s.c.) + Insulin glargin (zieltitriert, q.d., s.c.) +/- Metformin
I8F-MC-GPHO (SURPASS-AP-Combo)	ja	ja	abgeschlossen	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid + Metformin +/- SU • Insulin glargin (zieltitriert, q.d., s.c.) + Metformin +/- SU
I8F-MC-GPGA	nein	ja	abgeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> • Teil A: Einzeldosis • Teil B: 4 Wochen 	Teil A (gesunde Patienten): <ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 0,25 mg

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^b
				<ul style="list-style-type: none"> Teil C: 4 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> Tirzepatid 0,5 mg Tirzepatid 1,0 mg Tirzepatid 2,5 mg Tirzepatid 5,0 mg Tirzepatid 8,0 mg Placebo Teil B (gesunde Patienten): <ul style="list-style-type: none"> Tirzepatid 0,5 mg Tirzepatid 1,5 mg Tirzepatid 4,5 mg Tirzepatid 5 mg / 5 mg / 8 mg / 10 mg Placebo Dulaglutid 1,5 mg q. wk. Teil C (Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2): <ul style="list-style-type: none"> Tirzepatid 5 mg Tirzepatid 5 mg / 5 mg / 10 mg / 10 mg Tirzepatid 5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg Tirzepatid 0,5 mg Placebo
I8F-MC-GPGT	nein	ja	abgeschlossen	28 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> Tirzepatid 15 mg Semaglutid 1 mg Placebo
I8F-JE-GPGC	nein	ja	abgeschlossen	8 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Tirzepatid 5 mg / 10 mg / 15 mg Tirzepatid 5 mg Placebo

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^b
I8F-MC-GPGB	nein	ja	abgeschlossen	26 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 1 mg • Tirzepatid 5 mg • Tirzepatid 10 mg • Tirzepatid 15 mg • Dulaglutid 1,5 mg • Placebo
I8F-MC-GPGF	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 4 mg / 8 mg / 12 mg • Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg • Tirzepatid 2,5 mg / 7,5 mg / 15 mg • Placebo
I8F-JE-GPGO	nein	ja	abgeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> • 4-10 Wochen Washout • 52 Wochen Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid • Dulaglutid 0,75 mg q.wk.
I8F-JE-GPGP	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid
I8F-MC-GPHG	nein	ja	abgeschlossen	2x 12 Wochen (Crossover)	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg • Placebo
I8F-MC-GPHT	nein	ja	abgeschlossen	16 bzw. 24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg • Tirzepatid 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg / 12,5 mg / 15 mg • Placebo
I8F-MC-GPGN	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert, ca. max. 54 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid • Dulaglutid
I8F-MC-GPHR	nein	ja	laufend	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid • Placebo

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^b
I8F-MC-GPHL (SURMOUNT-2)	nein ^e	ja	abgeschlossen	72 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 10 mg • Tirzepatid 15 mg • Placebo
I8F-MC-GPIH	nein	ja	laufend	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid (maximal tolerierte Dosis bis 15 mg) • Dulaglutid (maximal tolerierte Dosis bis 4,5 mg)
I8F-MC-GPID	nein	ja	laufend	52-120 Wochen ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid (maximal tolerierte Dosis bis 15 mg) • Placebo
I8F-MC-GPIG	nein	ja	laufend	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid (maximal tolerierte Dosis bis 10 oder 15 mg) • Placebo
I8F-MC-GPHE	nein	ja	laufend	208 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid (maximal tolerierte Dosis bis 15 mg) • Blutzuckersenkende Therapie
I8F-MC-GPGG	nein	ja	abgeschlossen	Einzelndosis	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 5 mg (in unterschiedlichen Teilpopulationen)
I8F-MC-GPIM	nein	ja	laufend	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid • Placebo
I8F-MC-GPIU	nein	ja	laufend	40 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid • Placebo
NCT05708859 22915-01	nein	nein ^f	laufend	52 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Tirzepatid 15 mg + Standardtherapie • Placebo + Standardtherapie
<p>a: Behandlungsdauer mit der Studienmedikation. b: Tirzepatid immer in drei separaten Studienarmen zu 5 mg/10 mg/15 mg q.wk., s.c, sofern nicht anders angegeben.</p>					

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^b
<p>c: Die Studie wurde bis zum Erreichen der folgenden drei Kriterien fortgesetzt: mindestens 52 Wochen nachdem der letzte Patient randomisiert wurde; mindestens 300 Patienten der kombinierten Tirzepatid-Studienarme wurden mindestens 78 Wochen behandelt; bei ca. 110 Patienten trat mindestens 1 Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ Auf).</p> <p>d: Die Studie wird ca. 52 Wochen nach Randomisierung des letzten Patienten fortgesetzt. Je nach Dauer der Rekrutierung kann die individuelle Studienteilnahme bis zu 120 Wochen betragen.</p> <p>e: Die vorliegende Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet „Diabetes mellitus Typ 2“ betreffend.</p> <p>f: Für die Studie hat Lilly sowohl Tirzepatid als auch Placebo bereitgestellt.</p> <p>mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; SU: Sulfonylharnstoff; t.i.d.: 3x täglich; q.d.: 1x täglich; q.wk.: 1x wöchentlich</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-6 hat den Stand 05.09.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
I8F-MC-GPGK (SURPASS-1)	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPGL (SURPASS-2)	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPGH (SURPASS-3)	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPGI (SURPASS-5)	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPHO (SURPASS-AP-Combo)	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPGA	A6, Studiendauer nicht erfüllt
I8F-MC-GPGT	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-JE-GPGC	A6, Studiendauer nicht erfüllt
I8F-MC-GPGB	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPGF	A6, Studiendauer nicht erfüllt
I8F-JE-GPGO	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-JE-GPGP	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPHG	A6, Studiendauer nicht erfüllt
I8F-MC-GPHT	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPGN	A8, Studienstatus nicht erfüllt
I8F-MC-GPHR	A8, Studienstatus nicht erfüllt
I8F-MC-GPHL (SURMOUNT-2)	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
I8F-MC-GPIH	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
I8F-MC-GPID	A8, Studienstatus nicht erfüllt
I8F-MC-GPIG	A8, Studienstatus nicht erfüllt
I8F-MC-GPHE	A8, Studienstatus nicht erfüllt
I8F-MC-GPGG	A6, Studiendauer nicht erfüllt
I8F-MC-GPIM	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
I8F-MC-GPIU	A8, Studienstatus nicht erfüllt
NCT05708859 22915-01	A8, Studienstatus nicht erfüllt
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

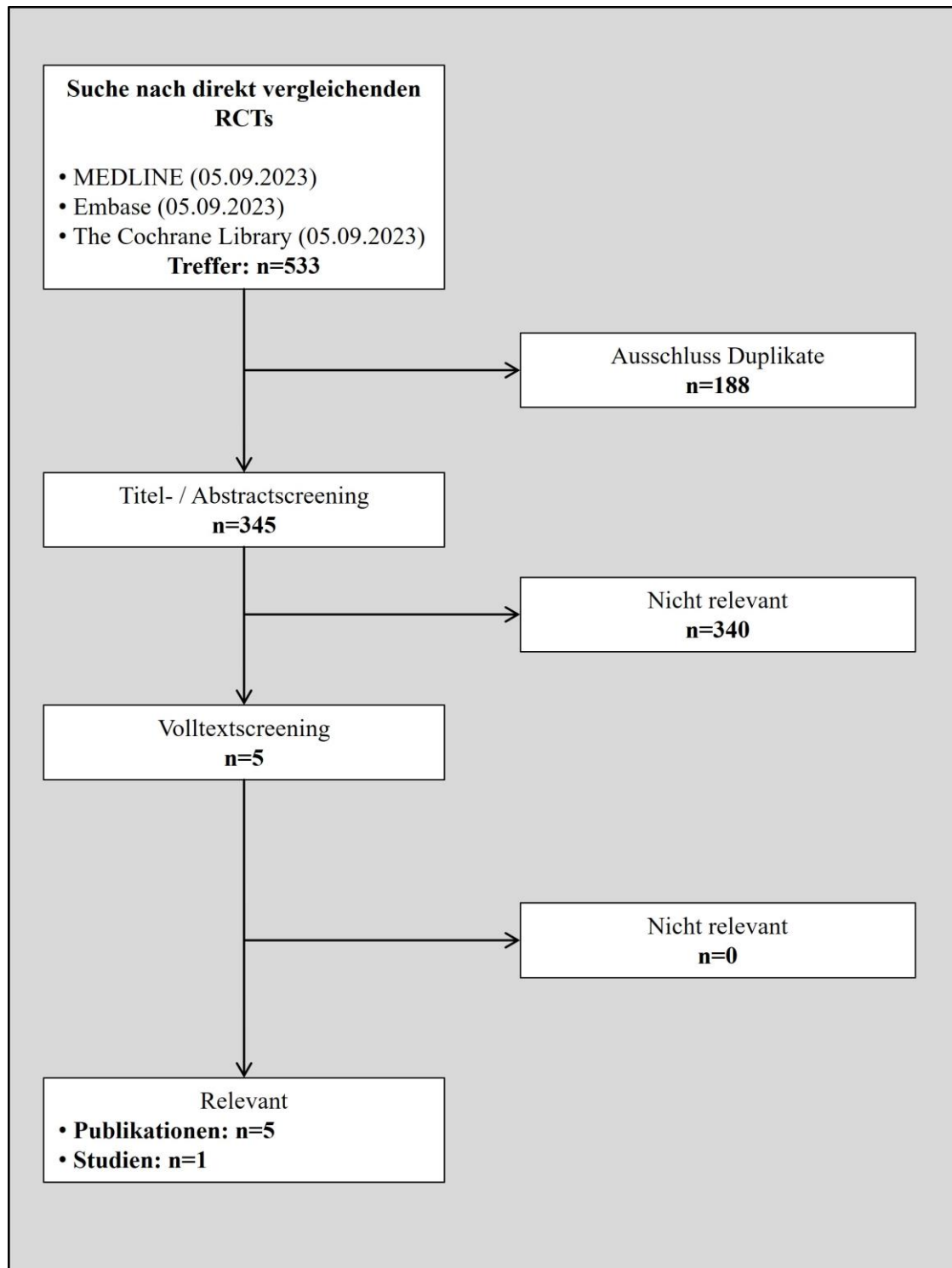


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
I8F-MC-GPGM (SURPASS-4)	clinicaltrials.gov: NCT03730662 [132, 133] EudraCT: 2018-002618-11 [134, 135] ICTRP WHO: NCT03730662 [136]	ja	ja ^b	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Studien, die sowohl in der Registerrecherche als auch in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert wurden, werden unter einem einzelnen Zitat geführt. EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte; WHO: World Health Organization</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-8 hat den Stand 05.09.2023 (Datum der bibliographischen Literaturrecherche bzw. Recherche in Studienregistern).

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
I8F-MC-GPGM (SURPASS-4)	keine	ja	ja	ja
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information in Tabelle 4-9: 27.09.2023 (Datum der Recherche).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
I8F-MC-GPGM (SURPASS-4) ^f	ja	ja	nein	ja [22]	ja [132–136]	[15, 132, 133, 137–139] ^e
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Studien, die sowohl in der Registerrecherche als auch in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert wurden, werden unter einem einzelnen Zitat geführt.</p> <p>f: Zur besseren Lesbarkeit wird nachfolgend ggf. nur die Bezeichnung SURPASS-4 verwendet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^b	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SURPASS-4	RCT, Phase III, offen ^a , parallel	Erwachsene Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulären Risiko, bei denen trotz Behandlung mit mindestens einem bis maximal drei OAD (Metformin, SGLT 2-Hemmer, SU) keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht werden konnte. HbA _{1c} -Wert ≥7,5% und ≤10,5% zu Visite 1	Tirzepatid 5 mg/Woche (n = 329 / 32) Tirzepatid 10 mg/Woche (n = 330 / 34) Tirzepatid 15 mg/Woche (n = 338 / 41) Insulin glargin (U100) (n = 1.005 / 122) Randomisierungsverhältnis 1:1:1:3	Screening- und Lead-In-Phase: Drei Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Variable Behandlungsphase: Von Woche 52 bis maximal Woche 104 Safety-Follow-up: Vier Wochen	14 Länder mit 187 Studienzentren: Zeitraum: 20. November 2018 (Einschluss erster Patient) - 22. April 2021 (Studienabschluss letzter Patient)	Primärer Endpunkt: Durchschnittliche Änderung des HbA _{1c} -Wertes gegenüber Ausgangswert nach 52 Wochen. Sekundäre Endpunkte HbA _{1c} -Wert, Körpergewicht, EQ-5D VAS, APPADL, IW-SP, DTSQ, Unerwünschte Ereignisse.
<p>a: Das Studienteam war trotz des offenen Studiendesigns gegenüber den Tirzepatid-Dosierungen so weit wie möglich verblindet. Der Plan für die Entblindung war in einem separaten Dokument hinterlegt.</p> <p>b: Die Zahlen bezeichnen (Anzahl Patienten in der Gesamtstudie / Anzahl Patienten in der für die Nutzenbewertung gemäß Anwendungsgebiet c2 ausgewerteten Teilpopulation)</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Fragebogen); EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception (Fragebogen); mg: Milligramm; n: Anzahl der randomisierten Patienten; OAD: Orales Antidiabetikum; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; SU: Sulfonylharnstoff; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; U: Einheit (Unit); VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vergleich	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
SURPASS-4	Tirzepatid 5 mg oder 10 mg oder 15 mg, s.c., einmal wöchentlich, möglichst am gleichen Wochentag und zur gleichen Zeit.	Insulin glargin (U100) s.c., einmal täglich, Tageszeit nach Absprache zwischen Patienten und Prüfarzt, idealerweise vor dem Schlafengehen; die Dosierung erfolgte nach Titrationsalgorithmus ^{a,b}	<p>Antidiabetische Vorbehandlung (mindestens 90 Tage vor Visite 1) Mindestens eines bis maximal drei der folgenden oralen Antidiabetika:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Metformin; ○ SGLT 2-Hemmer; ○ SU. <p>Erlaubte Begleitmedikation: Die antidiabetische Vorbehandlung wurde fortgeführt. Den Patienten war außerdem während der Studie die nötige Begleitmedikation erlaubt, mit Ausnahme von Medikamenten, die die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit beeinträchtigen könnten.</p> <p>Nicht erlaubte antihyperglykämische Medikation Nur in speziellen Fällen waren andere antihyperglykämische Medikationen als die Studienmedikation oder die bereits vor der Studie angewendeten oralen Antidiabetika erlaubt. Hierzu zählen der Einsatz einer Notfalltherapie bei schwerer anhaltender Hyperglykämie oder bei Beendigung der Studienbehandlung. GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Hemmer, Pramlintid waren nicht erlaubt. Eine Kurzzeitbehandlung mit einem anderen als für die Studie vorgeschriebenen Insulin war für maximal 14 Tage in bestimmten klinischen Situationen erlaubt, wie für elektive Operationen, während einer Hospitalisierung oder aufgrund hyperosmolarer Zustände.</p>
<p>a: Start mit zehn Einheiten einmal täglich; Anpassung der Dosierung einmal wöchentlich basierend auf dem Titrationsziel eines Nüchternblutzuckerspiegels von <100 mg/dL (<5,6 mmol/L), bestimmt als Median aus drei Messungen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Werten von ≤70 mg/dL (≤3,9 mmol/L) erfolgte eine Reduktion um zwei bis vier Einheiten. • Bei Werten von 71 bis 99 mg/dL (4,0 bis 5,5 mmol/L) erfolgte keine Dosisanpassung. • Bei Werten von 100 bis 119 mg/dL (5,6 bis 6,6 mmol/L) erfolgte eine Erhöhung um zwei Einheiten. • Bei Werten von 120 bis 139 mg/dL (6,7 bis 7,7 mmol/L) erfolgte eine Erhöhung um vier Einheiten. 			

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

Studie	Intervention	Vergleich	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Bei Werten von 140 bis 179 mg/dL (7,8 bis 9,9 mmol/L) erfolgte eine Erhöhung um sechs Einheiten. • Bei Werten ≥ 180 mg/dL ($\geq 10,0$ mmol/L) erfolgte eine Erhöhung um acht Einheiten. <p>b: Die Insulindosis wurde außerdem um zwei bis vier Einheiten reduziert bei Auftreten mehrerer nicht-schwerer Hypoglykämien oder bei Auftreten einer schweren Hypoglykämie (definiert als Fremdhilfe benötigt) oder bei Nüchternblutzuckerwerten < 54 mg/dL ($< 3,0$ mmol/L). Trat nur eine Hypoglykämie auf mit Nüchternblutzuckerwerten von 54 bis 70 mg/dL (3,0 bis 3,9 mmol/L), erfolgte keine Änderung der Dosis.</p> <p>dL: Deziliter; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-like Peptid 1; L: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; SU: Sulfonylharnstoff; U: Einheit</p>			

4.3.1.2.1.1 Analysepopulationen

Für das vorliegende Dossier wurden die in Tabelle 4-13 genannten Analysepopulationen verwendet. Die den jeweiligen Analysepopulationen zugrundeliegenden Patienten wurden entsprechend der Fragestellung des Teilanwendungsgebiets c2 (siehe Abschnitt 4.2.1) wie folgt selektiert:

Die relevante Patientenpopulation umfasst Patienten, die mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln vorbehandelt sind und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht. Die Patienten der Studie SURPASS-4 waren mit einem bis maximal drei OAD (Metformin; SGLT 2-Hemmer, SU) vortherapiert. Diese Vortherapie mit OAD wurde in der Studie fortgesetzt. Die zVT für das Teilanwendungsgebiet c2 umfasst Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid.

Um einen Vergleich gemäß der Fragestellung des Teilanwendungsgebiets c2 (siehe Abschnitt 4.2.1) darzustellen, wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-4 selektiert, die mit Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Dapagliflozin vorbehandelt war. Die resultierenden Studienarme sind Tirzepatid + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin vs. Insulin glargin + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin.

Tabelle 4-13: Analysepopulationen (SURPASS-4)

Analysesets	Beschreibung
mITT-Population	Die mITT-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Full Analysis Set (FAS)	Umfasst alle verfügbaren Daten, die während der zweiten Studienphase (52-wöchige Behandlungsphase nach Randomisierung) von der mITT-Population erhoben wurden, und zwar unabhängig von der Adhärenz gegenüber der Studienmedikation oder dem Beginn einer antihyperglykämischen Rescuetherapie und unter Ausschluss der Patienten, die die Studienmedikation aufgrund unbeabsichtigtem Studieneinschluss abgebrochen hatten.
Safety Analysis Set (SAS)	Umfasst alle verfügbaren Daten, die während der zweiten, dritten und vierten Studienphase (52-wöchige Behandlungsphase, Weiterbehandlungsphase maximal bis zu Woche 104 und Safety-Follow-up bis Woche 108) von der mITT-Population erhoben wurden, und zwar unabhängig von der Adhärenz zur Studienmedikation oder von dem Beginn einer antihyperglykämischen Rescuetherapie.

FAS: Full Analysis Set; mITT: Modifizierte Intention to Treat; SAS: Safety Analysis Set

Die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte im FAS (32 Patienten unter Tirzepatid 5 mg; 34 Patienten unter Tirzepatid 10 mg; 41 Patienten unter Tirzepatid 15 mg; 122 Patienten unter Insulin glargin [U100]). Die Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit erfolgte im SAS (32 Patienten unter Tirzepatid 5 mg; 34 Patienten unter Tirzepatid 10 mg; 41 Patienten unter Tirzepatid 15 mg; 122 Patienten unter Insulin glargin [U100]).

4.3.1.2.1.2 Patientencharakteristika

In den folgenden Tabellen werden demographische (Tabelle 4-14) und krankheitsspezifische (Tabelle 4-15) Charakteristika, in Tabelle 4-16 Angaben zum kardiovaskulären Risiko der mITT-Population der Studie SURPASS-4 dargestellt.

Das Teilanwendungsgebiet c2 bedingt das Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung (siehe Abschnitt 4.2.1). Hinsichtlich der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Teilpopulation der Studie SURPASS-4 lag bei 89% der Patienten eine kardiovaskuläre Erkrankung¹⁸ vor. Weiterhin zeichnet sich die Patientenpopulation hauptsächlich durch das Vorliegen von Bluthochdruck (87%) und Dyslipidämie (85%) bzw. Diabetische Dyslipidämie oder andere therapiebedürftige Lipidstoffwechselerkrankungen (73%) aus. Weitere in diesem Zusammenhang häufig vorliegende Komorbiditäten sind eine Erkrankung der Koronararterien (49%), Herzinfarkt in der Anamnese (42%), Zustand nach Koronarrevaskularisation (41%) und Periphere arterielle Verschlusskrankung (23%) (Details siehe Tabelle 4-16).

Tabelle 4-14: Demografische Merkmale – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SURPASS-4) (mITT-Population)

Demografische Merkmale	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Geschlecht, n (%)		
n ^a	107	122
Weiblich	37 (34,6)	32 (26,2)
Männlich	70 (65,4)	90 (73,8)
Alter in Jahren		
n ^a	107	122
MW (SD)	60,9 (8,8)	63,2 (8,9)
Median	61,0	64,0
Minimum; Maximum	38; 78	39; 83
Altersklasse, n (%)		
n ^a	107	122
<65 Jahre	68 (63,6)	66 (54,1)
≥65 Jahre	39 (36,4)	56 (45,9)
<75 Jahre	101 (94,4)	110 (90,2)

¹⁸ Vorbestehen von kardiovaskulären Erkrankungen ist definiert durch Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale in der Anamnese: Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation; Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder TIA, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Zustand nach arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten, Karotis-Revaskularisation oder bekannte Erkrankung der Koronararterien.

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

Demografische Merkmale	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
≥75 Jahre	6 (5,6)	12 (9,8)
Körpergewicht in kg		
n ^a	107	122
MW (SD)	92,94 (18,43)	90,63 (18,08)
Median	91,70	86,55
Minimum; Maximum	58,0; 144,0	53,2; 138,1
Körpergröße in cm		
n ^a	107	122
MW (SD)	167,94 (8,54)	167,23 (9,78)
Median	168,00	167,80
Minimum; Maximum	147,0; 186,0	144,0; 191,0
BMI (kg/m²)		
n ^a	107	122
MW (SD)	32,882 (5,753)	32,314 (5,304)
Median	32,570	31,595
Minimum, Maximum	22,10; 53,95	23,24; 49,29
BMI-Kategorie, n (%)		
n ^a	107	122
<27 kg/m ²	14 (13,1)	21 (17,2)
≥27 kg/m ²	93 (86,9)	101 (82,8)
BMI-Kategorie, n (%)		
n ^a	107	122
<30 kg/m ²	33 (30,8)	41 (33,6)
≥30 bis <35 kg/m ²	44 (41,1)	49 (40,2)
≥35 kg/m ²	30 (28,0)	32 (26,2)
BMI-Kategorie, n (%)		
n ^a	107	122
<40 kg/m ²	96 (89,7)	110 (90,2)
≥40 kg/m ²	11 (10,3)	12 (9,8)
Abstammung, n (%)		
n ^a	107	121
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	4 (3,7)	6 (5,0)
Asiatisch	8 (7,5)	6 (5,0)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,9)	1 (0,8)
Mehrere Ethnien	2 (1,9)	2 (1,7)

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

Demografische Merkmale	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Ureinwohner Hawaiis / pazifische Inselbewohner	1 (0,9)	0
Weiß	91 (85,0)	106 (87,6)
Fehlend	0	1
Ethnie, n (%)		
n ^a	107	122
Hispanisch oder Latino	42 (39,3)	39 (32,0)
Nicht-hispanisch und Nicht-Latino	64 (59,8)	80 (65,6)
Nicht berichtet	1 (0,9)	3 (2,5)
Land, n (%)		
n ^a	107	122
Argentinien	26 (24,3)	25 (20,5)
Australien	3 (2,8)	2 (1,6)
Brasilien	7 (6,5)	5 (4,1)
Griechenland	9 (8,4)	7 (5,7)
Israel	4 (3,7)	7 (5,7)
Kanada	4 (3,7)	8 (6,6)
Mexiko	5 (4,7)	6 (4,9)
Polen	6 (5,6)	11 (9,0)
Rumänien	6 (5,6)	8 (6,6)
Russische Föderation	5 (4,7)	7 (5,7)
Slowakei	1 (0,9)	1 (0,8)
Spanien	10 (9,3)	17 (13,9)
Taiwan	2 (1,9)	0
Vereinigte Staaten	19 (17,8)	18 (14,8)
Geographische Region, n (%)		
n ^a	107	122
OECD-Land	46 (43,0)	45 (36,9)
Nicht-OECD-Land	61 (57,0)	77 (63,1)
a: Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht-fehlenden Daten, die bei Anteilswerten als Nenner verwendet wird. BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-15: Krankheitsspezifische Merkmale – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SURPASS-4) (mITT-Population)

Krankheitsspezifische Merkmale	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Dauer der T2DM-Erkrankung (Jahre)		
n ^a	107	122
MW (SD)	10,79 (7,38)	11,78 (7,85)
Median	9,46	10,97
Minimum; Maximum	0,3; 35,5	0,4; 47,6
Dauer der T2DM-Erkrankung nach Kategorie, n (%)		
n ^a	107	122
≤5 Jahre	24 (22,4)	27 (22,1)
>10 Jahre	48 (44,9)	65 (53,3)
>5 bis ≤10 Jahre	35 (32,7)	30 (24,6)
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
n ^a	107	122
MW (SD)	130,32 (18,08)	132,83 (14,72)
Median	128,50	132,50
Minimum; Maximum	88,0; 200,0	88,0; 188,5
Diastolischer Blutdruck (mmHg)		
n ^a	107	122
MW (SD)	78,07 (9,40)	77,70 (9,02)
Median	77,00	79,25
Minimum; Maximum	60,5; 108,0	54,0; 100,0
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)		
n ^a	107	122
MW (SD)	75,12 (10,04)	71,49 (9,40)
Median	74,00	72,00
Minimum; Maximum	53,0; 98,5	49,0; 104,5
Anwendung von SGLT 2-Hemmern, n (%)		
n ^a	107	122
Ja	107 (100,0)	122 (100,0)
Anwendung von Metformin, n (%)		
n ^a	107	122
Ja	107 (100,0)	122 (100,0)
Anwendung von Sulfonylharnstoff, n (%)		
n ^a	107	122

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

Krankheitsspezifische Merkmale	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Nein	107 (100,0)	122 (100,0)
OAD nach Kategorie, n (%)		
n ^a	107	122
Metformin + SGLT 2-Hemmer	107 (100,0)	122 (100,0)
Nüchternserumglukose (mg/dL)		
n ^a	106	122
MW (SD)	169,63 (45,75)	149,39 (38,74)
Median	159,43	146,50
Minimum; Maximum	99,0; 347,0	41,0; 265,0
Fehlend	1	0
HbA_{1c} (mmol/mol)		
n ^a	107	122
MW (SD)	69,83 (8,66)	66,95 (8,88)
Median	69,41	67,22
Minimum; Maximum	54,1 (100,0)	41,0; 92,4
HbA_{1c}-Kategorie, n (%)		
n ^a	107	122
≤8,5%	56 (52,3)	78 (63,9)
>8,5%	51 (47,7)	44 (36,1)
Nüchternserumglukose (mmol/L)		
n	106	122
MW (SD)	9,42 (2,54)	8,29 (2,15)
Median	8,85	8,13
Minimum; Maximum	5,5; 19,3	2,3; 14,7
Fehlend	1	0
HbA_{1c} (%)		
n ^a	107	122
MW (SD)	8,54 (0,79)	8,28 (0,81)
Median	8,50	8,30
Minimum; Maximum	7,1; 11,3	5,9; 10,6
UACR (mg/g)		
n ^a	102	119
MW (SD)	109,66 (358,75)	79,83 (252,80)
Median	21,12	12,39
Minimum; Maximum	1,0; 3090,4	1,0; 2424,9

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

Krankheitsspezifische Merkmale	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Fehlend	5	3
UACR-Kategorie, n (%)		
n ^a	102	119
Makroalbuminurie	6 (5,9)	7 (5,9)
Mikroalbuminurie	31 (30,4)	35 (29,4)
Normal	65 (63,7)	77 (64,7)
eGFR (CKD-EPI; mL/min/1,73 m²)		
n ^a	107	122
MW (SD)	85,07 (20,75)	83,01 (18,04)
Median	89,00	87,00
Minimum; Maximum	22,0; 124,0	36,0; 115,0
eGFR-Kategorie, n (%)		
n ^a	107	122
<60 mL/min/1,73 m ²	14 (13,1)	14 (11,5)
≥60 mL/min/1,73 m ²	93 (86,9)	108 (88,5)
eGFR <60 oder UACR >300; n (%)		
n ^a	107	122
Nein	89 (83,2)	104 (85,2)
Ja	18 (16,8)	18 (14,8)
<p>a: Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht-fehlenden Daten, die bei Anteilswerten als Nenner verwendet wird. CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; g: Gramm; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); L: Liter; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; mITT: Modifizierte Intention to Treat; mL: Milliliter; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; mmol: Millimol; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; OAD: Orales Antidiabetikum; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient</p>		

Tabelle 4-16: Kardiovaskuläres Risiko – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SURPASS-4) (mITT-Population)

Kardiovaskuläres Risiko	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Kardiovaskuläres Risiko, n (%)		
Bluthochdruck	94 (87,9)	105 (86,1)
Dyslipidämie	92 (86,0)	102 (83,6)
Periphere arterielle Verschlusskrankung	29 (27,1)	23 (18,9)
Vorhofflimmern	8 (7,5)	8 (6,6)
Retinopathie	12 (11,2)	16 (13,1)
Herzinfarkt in der Anamnese	37 (34,6)	60 (49,2)
Zustand nach Koronarrevaskularisation	38 (35,5)	55 (45,1)
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris in der Anamnese	9 (8,4)	11 (9,0)
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der Anamnese	9 (8,4)	7 (5,7)
Schlaganfall in der Anamnese	14 (13,1)	13 (10,7)
Zustand nach arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten	5 (4,7)	3 (2,5)
Zustand nach Karotis-Revaskularisation	1 (0,9)	0
Transitorische ischämische Attacke in der Anamnese	7 (6,5)	10 (8,2)
Diabetische Dyslipidämie oder andere therapiebedürftige Lipidstoffwechselerkrankungen	76 (71,0)	91 (74,6)
Bekannte Erkrankung der Koronararterien	48 (44,9)	64 (52,5)
Verwandte ersten Grades mit bekannter Erkrankung der Koronararterien	12 (11,2)	10 (8,2)
Verwandte ersten Grades mit bekannter zerebrovaskulärer Erkrankung	4 (3,7)	8 (6,6)
Vorbestehen von kardiovaskulären Erkrankungen ^a	94 (87,9)	110 (90,2)
<p>a: Vorbestehen von kardiovaskulären Erkrankungen ist definiert durch Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale in der Anamnese: Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation; Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder TIA, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Zustand nach arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten, Karotis-Revaskularisation oder bekannte Erkrankung der Koronararterien.</p> <p>mITT: Modifizierte Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TIA: Transitorische ischämische Attacke</p>		

Die Auswertung der Patientencharakteristika zu Baseline ergab keinen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die adäquate Umsetzung der Behandlung relevanter Komorbiditäten bzw. Angaben zur Begleitmedikation sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 beschrieben.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.2.1.3 Studiendesign

Bei der Studie SURPASS-4 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, multinationale, offene Studie der Phase 3 mit vier parallelen Behandlungsarmen (Tirzepatid 5 mg/Woche; Tirzepatid 10 mg/Woche; Tirzepatid 15 mg/Woche und Insulin glargin [U100] einmal/Tag). Die Behandlungsdauer betrug bis zu 104 Wochen. Die Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Tirzepatid mit Insulin glargin (U100) zu vergleichen.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen trotz Behandlung mit mindestens einem bis maximal drei OAD (einschließlich Metformin, SGLT 2-Hemmer und/oder SU) keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht werden konnte. Ein hohes kardiovaskuläres Risiko war definiert als mindestens einer der folgenden Punkte (a bis e):

- a) Koronare Herzkrankheit mit einem der folgenden dokumentierten Merkmale:
 - 1) Vorgeschichte eines akuten Myokardinfarkts (ST-Hebungen oder Nicht-ST-Hebungen);
 - 2) Stenose von $\geq 50\%$ in mindestens einer großen Koronararterie (linke Koronararterie, Ramus interventricularis anterior; Ramus intermedius, Ramus circumflexus, rechte Koronararterie). Die Bestimmung erfolgt durch Bildgebung;
 - 3) koronarer Kalziumwert ≥ 300 ;
 - 4) stabile Angina pectoris, die mit anti-anginösen Medikamenten behandelt wird;

- 5) asymptomatische kardiale Ischämie, dokumentiert durch kardiale Bildgebung bei Belastung oder pharmakologischen Stresstest;
- 6) Vorgeschichte einer Koronarrevaskularisation (Perkutane transluminale Koronarangioplastie [PTCA] oder koronare Bypass-Operation).

ODER

- b) Periphere arterielle Verschlusskrankheit, die vermutlich atherosklerotischen Ursprungs ist; dokumentiert durch eine der folgenden Anamnesen:
 - 1) Schaufensterkrankheit (akut oder intermittierend);
 - 2) Ischämie der Extremitäten im Ruhezustand;
 - 3) Stenose von >50% in einer Iliacaarterie, Femoralarterie, Poplitearterie oder der Arteria subclavia;
 - 4) Knöchel-Arm-Index $\leq 0,90$;
 - 5) periphere arterielle Revaskularisation oder Amputation aufgrund einer atherosklerotische Gefäßerkrankung;
 - 6) asymptomatische Karotisstenose $\geq 70\%$;
 - 7) Karotis-Revaskularisation;
 - 8) abdominales Aortenaneurysma.

ODER

- c) Zerebrovaskuläre Erkrankung vermutlich atherosklerotischen Ursprungs, belegt als ischämischer Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte; Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren mit TIA in der Vorgeschichte. (Anmerkung: Ein Schlaganfall oder eine TIA aufgrund von nicht-atherosklerotischen Ursachen sind hier nicht eingeschlossen.)

ODER

- d) Alter ≥ 50 Jahre, chronische Niereninsuffizienz (CKD) in der Vorgeschichte und eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) bei aufeinanderfolgenden Messungen (Visiten 1 und 2).

ODER

- e) Alter ≥ 50 Jahre und belegte Herzinsuffizienz gemäß der NYHA-Klassifikationen II bis III (New York Heart Association Functional Classification).

Die Patienten mussten seit mindestens drei Monaten vor Visite 1 mit einer stabilen OAD-Dosis behandelt worden sein. Der HbA_{1c}-Wert betrug zu Visite 1 $\geq 7,5\%$ bis $\leq 10,5\%$. Ebenfalls zu Visite 1 sollten die Patienten einen BMI von ≥ 25 kg/m² aufweisen, und das Gewicht sollte seit mindestens drei Monaten stabil sein. Zusätzlich musste das Einverständnis vorliegen, während der Studie keine intensive Diät und/oder ein Trainingsprogramm zur Körpergewichtsreduktion zu beginnen; ausgenommen waren empfohlene Maßnahmen der Diabetesbehandlung, die Lebensstil und Ernährung betrafen. Patienten, die schon einmal mit Insulin behandelt worden waren, wurden ausgeschlossen (ausgenommen war Insulin zur Behandlung eines Gestationsdiabetes oder zur kurzzeitigen Akutbehandlung bis maximal 14 Tage). Außerdem wurden Patienten mit chronischer oder akuter Pankreatitis, proliferativer diabetischer Retinopathie, diabetischem Makulaödem oder akut behandlungsbedürftiger nichtproliferativer diabetischer Retinopathie in der Anamnese ausgeschlossen. Andere OAD als Metformin, SGLT 2-Hemmer oder SU waren in den drei Monaten vor Visite 1 nicht erlaubt.

Die Studie SURPASS-4 bestand aus vier Phasen: einer Screening-/Lead-In-Phase (erste Phase), einer Behandlungsphase von 52 Wochen (zweite Phase), einer variablen Behandlungsphase von Woche 52 bis maximal Woche 104 (dritte Phase) und einer Safety-Follow-up-Phase (vierte Phase) (siehe Abbildung 2).

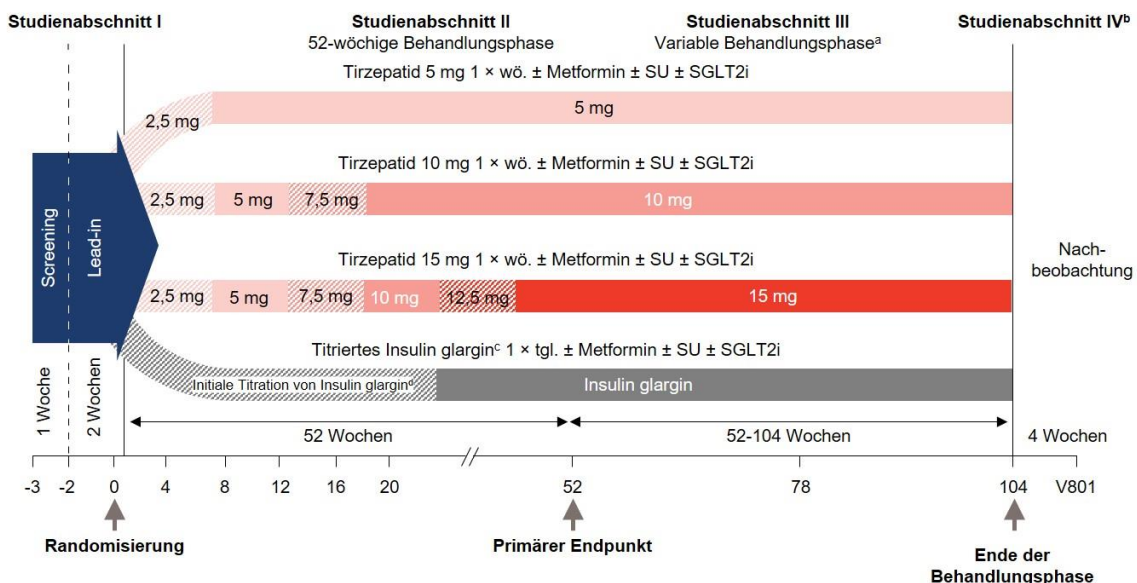


Abbildung 2: Design der Studie SURPASS-4

Phase 1: Screening-/Lead-In-Phase

Die erste Studienphase umfasste eine ungefähr dreiwöchige Screening-/Lead-In-Phase. In der ersten Woche (Visite 1, Woche -3) wurde die grundsätzliche Eignung der Patienten geprüft. In der zweiten Woche (Visite 2, Woche -2) erfolgte ein zweites Screening anhand von Laborwerten und eine Funduskopie zum Ausschluss von Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie, mit diabetischem Makulaödem oder akut behandlungsbedürftiger nichtproliferativer diabetischer Retinopathie. Ebenso erfolgte zu Visite 2 eine Schulung zur Selbstmessung der Blutzuckerwerte mit dem bereitgestellten Blutzuckermessgerät. Die Patienten erhielten außerdem ein Tagebuch samt Einweisung in die Dokumentation der Blutzuckerwerte und von Hypoglykämien, weiterhin ein Training zum Diabetesmanagement. Während der Lead-In-Phase wurden die vor der Studie verwendeten Therapien in unveränderter Dosierung fortgesetzt.

Phase 2: Behandlungsphase

Zu Beginn der 52-wöchigen Behandlungsphase (Randomisierung; Visite 3) wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1:3 auf die Studienarme Tirzepatid 5 mg/Woche, Tirzepatid 10 mg/Woche, Tirzepatid 15 mg/Woche und Insulin glargin (U100) einmal/Tag randomisiert. Das Randomisierungsverhältnis 1:1:1:3 wurde gewählt, um die Power bezüglich des primären Zielkriteriums und die Vergleichbarkeit der Verträglichkeit/Sicherheit zwischen der gepoolten Tirzepatid-Kohorte und der Insulin-Kohorte zu optimieren.

Die bisherige Therapie mit Metformin, SGLT 2-Hemmer und/oder SU wurde unverändert fortgesetzt. Sie durfte nur beendet werden, falls sich Kontraindikationen ergaben oder das Hypoglykämierisiko angestiegen war.

Die Anfangsdosierung von Tirzepatid betrug 2,5 mg/Woche für vier Wochen, gefolgt von einer Erhöhung um 2,5 mg/Woche alle vier Wochen, bis die jeweilige Dosierung des Studienarms erreicht wurde. Die höchste Dosierung von 15 mg wurde demnach nach 20 Wochen erreicht. Die Dosisescalationsphase umfasste zusätzlich vier Wochen zur Erreichung eines Steady States auch im höchsten Dosisarm. Tirzepatid sollte jeweils am gleichen Tag der Woche zur selben Tageszeit mit oder ohne Mahlzeiten subkutan verabreicht werden.

Die Behandlung mit Insulin glargin (U100) begann mit zehn Einheiten einmal täglich, die Dosis titration erfolgte bis Woche 16 gemäß dem in Tabelle 4-17 beschriebenen Titrationsschema. Die Patienten wurden angewiesen, ihre Insulin-Dosierung basierend auf dem Median der letzten drei Nüchternblutglukosewerte auf einen Zielwert von <100 mg/dL (<5,6 mmol/L) zu titrieren. In den ersten acht Wochen erfolgte die Titration in Zusammenarbeit mit dem Prüfarzt. In den folgenden acht Wochen sollte das Prüfzentrum regelmäßig telefonisch die Dosisänderungen abfragen. Ab Woche 16 begann die Insulinerhaltungsphase, in der die Insulindosierung erwartungsgemäß optimal und stabil sein sollte. Das Prüfzentrum war angehalten, die weitere Umsetzung des Titrationsschemas durch die Patienten zu überwachen.

Tabelle 4-17: Titrationsschema für Insulin glargin (U100) in der Studie SURPASS-4

Nüchternblutglukose (Median)		Änderung der Dosierung von Insulin glargin (U100)
≤70 mg/dL	≤3,9 mmol/L	- 2 bis 4 Einheiten
71 – 99 mg/dL	4,0 – 5,5 mmol/L	Keine Änderung
100 – 119 mg/dL	5,6 – 6,6 mmol/L	+ 2 Einheiten
120 – 139 mg/dL	6,7 – 7,7 mmol/L	+ 4 Einheiten
140 – 179 mg/dL	7,8 – 9,9 mmol/L	+ 6 Einheiten
≥180 mg/dL	≥10,0 mmol/L	+ 8 Einheiten
Die Insulindosis wurde außerdem um zwei bis vier Einheiten reduziert, und zwar bei Auftreten mehrerer nicht schwerer Hypoglykämien oder bei Auftreten einer schweren Hypoglykämie (definiert als Fremdhilfe benötigt) oder bei Nüchternblutzuckerwerten <54 mg/dL (<3,0 mmol/L). Trat nur eine Hypoglykämie auf mit Nüchternblutzuckerwerten von 54 bis 70 mg/dL (3,0 bis 3,9 mmol/L), erfolgte keine Änderung der Dosis.		
dL: Deziliter; L: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; U: Einheit		

3. Phase: Variable Behandlungsphase von Woche 52 bis Woche 104

Die Patienten verblieben bis Woche 104 oder bis zu Studienende (je nachdem, was früher eintrat) in der Studie. Das Studienende war definiert als das Erreichen der folgenden drei Kriterien: mindestens 52 Wochen nachdem der letzte Patient randomisiert wurde; mindestens 300 Patienten der kombinierten Tirzepatid-Studienarme wurden mindestens 78 Wochen behandelt; bei ca. 110 Patienten trat mindestens 1 Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts „Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris“ auf.

Nicht alle Patienten hatten daher eine Beobachtungsdauer von 104 Wochen erreicht. Zum allgemeinen Studienende erfolgte bei allen Patienten eine finale Visite (FTV, Final treatment visit). Bei Patienten, die die Visite zu Woche 104 oder die FTV absolviert hatten, galt die Behandlungsphase als abgeschlossen.

Das Vorgehen bezüglich des Umgangs mit Hypoglykämien inklusive der Anpassung der Medikation in den verschiedenen Behandlungsarmen ist ausführlich im Protokoll [23] beschrieben.

Phase 4: Safety-Follow-up

Patienten mit abgeschlossener Behandlungsphase oder Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wurden über ungefähr vier Wochen nach ihrer letzten Behandlungsvisite hinsichtlich der Sicherheit nachbeobachtet. Während des Safety-Follow-ups erhielten die Patienten keine Studienintervention und konnten ihre antihyperglykämische Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes anpassen. GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Hemmer und Pramlintid waren auch während des Safety-Follow-ups nicht erlaubt. Der Beginn einer neuen antihyperglykämischen Behandlung während dieser Phase wurde nicht als Notfalltherapie eingeordnet.

Nach dem Screening (n=3.045) wurden insgesamt 2.002 Patienten im Verhältnis 1:1:1:3 in die Studienarme Tirzepatid 5 mg (N=329), Tirzepatid 10 mg (N=330), Tirzepatid 15 mg (N=338) und Insulin glargin (N=1.005) randomisiert.

Für das vorliegende Modul 4C werden nur die Patienten analysiert, die Teil des relevanten Anwendungsgebiets sind. Dies sind Patienten, die mit Metformin + Empagliflozin/Dapagliflozin vorbehandelt worden waren. Es handelt sich um insgesamt 229 randomisierte Patienten, davon entfallen auf die jeweiligen Studienarme: Tirzepatid 5 mg (N=32), Tirzepatid 10 mg (N=34), Tirzepatid 15 mg (N=41) und Insulin glargin (N=122).

Für Tirzepatid stellen gemäß Fachinformation [3] und EMA [13] die Dosierungen 5 mg, 10 mg und 15 mg empfohlene Erhaltungsdosierungen dar. Deshalb wurden im vorliegenden Dossier jeweils die Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme als primäre Auswertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und hierfür die zugehörigen Subgruppenanalysen dargestellt. Dieses Vorgehen deckt sich mit früheren Verfahren zu antidiabetischen Arzneimitteln zur Ableitung des Zusatznutzens und stellt ein akzeptiertes Procedere dar [4, 5]. Die Ergebnisse der einzelnen Tirzepatid-Studienarme für die relevante Teilpopulation der Studie SURPASS-4 werden aus Transparenzgründen ergänzend im Anhang 4-H dargestellt.

In der Studie SURPASS-4 wurde die Randomisierung der Patienten bezüglich der folgenden Merkmale stratifiziert:

- Land;
- HbA_{1c}-Wert vor Randomisierung ($\leq 8,5\%$ oder $> 8,5\%$ [69 mmol/mol]);
- Einnahme von SGLT 2-Hemmer zu Studienbeginn (ja/nein).

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 52 Wochen Behandlung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie weitere Endpunkte zur Morbidität, zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und zur Sicherheit. Für die Studie SURPASS-4 waren keine Interimsanalysen geplant.

Weitere Ausführungen zu Design und Methodik der Studie SURPASS-4 sind der Tabelle 4-90 zu entnehmen.

4.3.1.2.1.4 Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die Behandlungsdauer und die Beobachtungsdauern der für die Studie SURPASS-4 dargestellten Endpunkte sind in Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19 dargestellt.

Tabelle 4-18: Behandlungsdauer in der Studie SURPASS-4 (mITT-Population)

Behandlungsdauer in Wochen	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
bis zur Visite Woche 52		
Mittelwert (SD)	49,72 (9,481)	48,20 (12,157)
Median [IQR]	52,14 [51,71; 52,29]	52,14 [51,29; 52,43]
Minimum; Maximum	2,1; 61,1	0,1; 60,3
insgesamt		
Mittelwert (SD)	75,57 (19,866)	70,40 (22,286)
Median [IQR]	78,86 [68,00; 88,86]	75,14 [67,00; 85,43]
Minimum; Maximum	3,0; 104,7	0,1; 104,7
IQR: Interquartilsabstand; mg: Milligramm; mITT: Modifizierte Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-19: Beobachtungsdauer je Endpunkt in der Studie SURPASS-4 (mITT-Population)

Beobachtungsdauer in Tagen	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
HbA_{1c}-Wert^a, Körpergewicht^a und patientenberichtete Endpunkte^b (bis Woche 52)		
Mittelwert (SD)	364,2 (43,4)	350,9 (70,4)
Median [IQR]	365 [364; 369]	365 [360; 370]
Minimum; Maximum	73; 614	5; 423
HbA_{1c}-Wert und Körpergewicht (bis Woche 104)		
Mittelwert (SD)	554,6 (105,5)	526,9 (136,9)
Median [IQR]	553 [488; 619]	546 [479; 608]
Minimum; Maximum	73; 729	5; 737
Sicherheitsendpunkte / unerwünschte Ereignisse (bis Woche 108)		
Mittelwert (SD)	580,2 (109,6)	551,7 (143,5)
Median [IQR]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Minimum; Maximum	73; 757	5; 765
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (adjudiziert)		
Mittelwert (SD)	580,2 (109,6)	551,6 (143,4)
Median [IQR]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Minimum; Maximum	73; 757	5; 765
Zeit bis zum Auftreten eines MACE-4-Ereignisses (adjudiziert)		
Mittelwert (SD)	566,7 (133,1)	538,4 (163,6)
Median [IQR]	576 [505; 645]	566 [502; 637]
Minimum; Maximum	68; 757	5; 765

Beobachtungsdauer in Tagen	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Zeit bis zum Auftreten eines Myokardinfarkts (adjudiziert)		
Mittelwert (SD)	566,7 (133,1)	539,5 (163,2)
Median [IQR]	576 [505; 645]	566 [502; 637]
Minimum; Maximum	68; 757	5; 765
Zeit bis zum Auftreten eines Schlaganfalls (adjudiziert)		
Mittelwert (SD)	580,2 (109,6)	551,6 (143,4)
Median [IQR]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Minimum; Maximum	73; 757	5; 765
Zeit bis zum Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (adjudiziert)		
Mittelwert (SD)	580,2 (109,6)	551,6 (143,4)
Median [IQR]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Minimum; Maximum	73; 757	5; 765
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina (adjudiziert)		
Mittelwert (SD)	580,2 (109,6)	547,7 (148,2)
Median [IQR]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Minimum; Maximum	73; 757	5; 765
<p>a: Die in der Studie SURPASS-4 a priori geplante und primäre Wirksamkeitsanalyse war die Veränderung von Baseline zu Woche 52 [24]. Da es sich bei der Studie SURPASS-4 um eine bezüglich Studiendauer ereignisgesteuerte Studie handelt (siehe 4.3.1.2.1.3), wurde dieser Endpunkt auch zu späteren Zeitpunkten als Woche 52 erhoben. Dies betrifft insbesondere Patienten, die zu einem frühen Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen wurden. Entsprechend der a priori geplanten Analyse wird für das vorliegende Dossier die Auswertung zum Zeitpunkt Woche 52 als Hauptanalyse angesehen. Die späteren Zeitpunkte werden ergänzend dargestellt.</p> <p>b: Erhebung für die Endpunkte Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL, Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP, Therapiezufriedenheit mittels DTSQ nur bis Woche 52</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Fragebogen); EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); HbA_{1c}: Hämoglobin A1c (Glykosyliertes Hämoglobin); IQR: Interquartilsabstand; IW-SP: Impact of Weight on Self Perception (Fragebogen); MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; MITT: Modifizierte Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

4.3.1.2.1.5 Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

In die Studie SURPASS-4 wurden Erwachsene mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen, bei denen trotz Behandlung mit mindestens einem bis maximal drei OAD (einschließlich Metformin, SGLT 2-Hemmer und/oder SU) keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht werden konnte. Die unzureichende Blutzuckerkontrolle war definiert als HbA_{1c}-Wert zwischen 7,5% und 10,5% (beide inklusive). Der mittlere HbA_{1c}-Wert der in die Studie eingeschlossenen Patienten (für das Teilanwendungsgebiet relevante Teilpopulation) betrug 8,54% (Tirzepatid gepoolt) bzw. 8,28% (Insulin glargin) (siehe Tabelle 4-15). Diese Werte liegen somit über der Obergrenze des in den aktuellen Leitlinien genannten diesbezüglichen Zielwerts [14]. Ebenso lag der mittlere Serumglukose-Wert (nüchtern) der eingeschlossenen Patienten mit 158,6 mg/dL (Tirzepatid gepoolt) bzw.

154,4 mg/dL (Insulin glargin) über der Obergrenze des Zielwert für (venöse) Plasmaglukose von 125 mg/dL [14]. Die eingeschlossenen Patienten können daher als Patienten mit nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle im Sinne des Anwendungsgebiets betrachtet werden.

Die Studienteilnehmer wurden randomisiert und einem der Tirzepatid-Studienarme (5 mg/10 mg/15 mg) oder Insulin glargin zugeteilt. Durch die Auswertung der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation (Patienten, die mit Metformin + Empagliflozin/Dapagliflozin vorbehandelt wurden) erhielten die Patienten im Vergleichsarm eine Therapie mit Insulin glargin + Metformin + Empagliflozin/Dapagliflozin. Vor dem Hintergrund der Akzeptanz von Insulin glargin als geeignetem Komparator [1] stellt die Therapie des Vergleichsarms eine adäquate Umsetzung der zVT (siehe Abschnitt 4.2.1) dar.

Die Studienmedikation Insulin glargin wurde entsprechend der im Studienprotokoll definierten Algorithmen titriert (Details siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3, bzw. Tabelle 4-17). Die Zielwerte dieser Algorithmen liegen zwar etwas niedriger, als diejenigen in den aktuellen Praxisempfehlungen (100-125 mg/dl) [14], jedoch lagen die zu Woche 52 im Insulin glargin-Arm erreichten Nüchternblutzuckerwerte in diesem Zielkorridor.

Die Algorithmen ermöglichten sowohl eine Eskalation als auch eine De-Eskalation der Insulintherapie. Weiterhin sah das Studienprotokoll unter bestimmten Voraussetzungen eine vorübergehende Aussetzung der Insulintherapie vor [23]. Zusätzlich wurde im Studienprotokoll festgelegt, dass die Prüfarzte in Bezug auf die in der Studie eingesetzten Insulintherapie während der gesamten Studienlaufzeit mit den Patienten in Kontakt blieben. Dabei sollten die Blutzuckerwerte und das Hypoglykämierisiko überprüft werden, um durch eine Anpassung der Insulindosierung die glykämische Kontrolle zu optimieren und zu erhalten. Eine den individuellen Bedürfnissen der Patienten entsprechende Insulintherapie war während der Studie somit jederzeit gewährleistet. Entsprechend zeigten sich in den von den Patienten gemessenen Blutzuckerwerten keine Hinweise auf eine Über- oder Untertherapie (siehe Tabelle 4-20). Alle im Verlauf der Studie gemessenen Werte lagen im von den Praxisempfehlungen der DDG [14] diesbezüglichen Zielkorridor bzw. nahe daran.

Tabelle 4-20: Werte der Blutzuckerselbstmessung im Studienverlauf

Zeitpunkt	Nüchternblutzucker (vor Frühstück) in mg/dL				Postprandialer (2 Stunden) Blutzucker (mg/dL)			
	Tirzepatid gepoolt		Insulin glargin		Tirzepatid gepoolt		Insulin glargin	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	Tages-MW (SD)	n	Tages-MW (SD)
Baseline	95	158,6 (37,51)	96	154,4 (27,80)	91	198,0 (42,87)	93	185,5 (42,78)
Woche 36	85	121,5 (29,33)	89	107,2 (19,22)	74	133,9 (28,82)	77	143,4 (31,60)
Woche 52	85	117,4 (21,40)	91	105,2 (16,07)	83	132,6 (27,92)	84	144,0 (29,19)

dL: Deziliter; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung

Das Studienprotokoll gab vor, dass die Patienten während der Studie neben der eigentlichen Studienmedikation diejenigen Begleittherapie erhielten, die sie benötigten, es sei denn, die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikation würde beeinträchtigt werden [23]. Die diesbezügliche Umsetzung zeigt sich anhand der zeitlichen Verläufe des Blutdrucks über die Studiendauer, die im Vergleichsarm keinen nennenswerten Anstieg, bzw. eine Erniedrigung des Blutdrucks im Tirzepatid-Arm erkennen lassen (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). Zudem zeigen die in Tabelle 4-21 bis Tabelle 4-24 aufgeführten Veränderungen der antihypertensiven bzw. lipidsenkenden Therapien von Baseline über den Studienverlauf hinweg, dass die diesbezüglichen Therapien auf einem konstant hohen Niveau gehalten wurden. Es liegen ansonsten keine Hinweise vor, dass die Protokollvorgaben bezüglich der optimierten Begleittherapie der Diabetes-assoziierten Komorbiditäten nicht sachgerecht umgesetzt wurden. Die diesbezügliche Vorgabe des G-BA aus der G-BA Beratung kann daher als umgesetzt angesehen werden [1].

Tabelle 4-21: Antihypertensive Therapie der Studienpopulation zu Baseline

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie zu Baseline	
	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Patienten mit mindestens 1 antihypertensiven Therapie zu Baseline	99 (92,5)	113 (92,6)
ACE-Inhibitoren und Calciumkanal-Blocker	2 (1,9)	0
Amlodipin; Perindopril	2 (1,9)	0
ACE-Inhibitoren und Diuretika	1 (0,9)	0
Indapamid; Perindopril	1 (0,9)	0
ACE-Inhibitoren, andere Kombinationen	1 (0,9)	1 (0,8)
Amlodipin; Indapamid; Perindopril	1 (0,9)	1 (0,8)
ACE-Inhibitoren	32 (29,9)	49 (40,2)
Enalapril	15 (14,0)	15 (12,3)
Ramipril	7 (6,5)	21 (17,2)
Lisinopril	5 (4,7)	3 (2,5)
Perindopril	3 (2,8)	4 (3,3)
Benazepril	1 (0,9)	1 (0,8)
Quinapril	1 (0,9)	1 (0,8)
Trandolapril	0	2 (1,6)
Fosinopril	0	1 (0,8)
Zofenopril	0	1 (0,8)

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie zu Baseline	
	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Aldosteronantagonisten	13 (12,1)	11 (9,0)
Spironolacton	10 (9,3)	9 (7,4)
Eplerenon	3 (2,8)	2 (1,6)
Alpha- und Beta- Adrenozeptorantagonisten	19 (17,8)	16 (13,1)
Carvedilol	19 (17,8)	16 (13,1)
Alpha- Adrenozeptorantagonisten	1 (0,9)	3 (2,5)
Doxazosin	0	3 (2,5)
Prazosin	1 (0,9)	0
Angiotensin-II- Rezeptorblocker (ARB) und Calciumkanalblocker	1 (0,9)	0
Amlodipin; Valsartan	1 (0,9)	0
Angiotensin-II- Rezeptorblocker (ARB) und Diuretika	2 (1,9)	3 (2,5)
Hydrochlorothiazid; Irbesartan	1 (0,9)	1 (0,8)
Hydrochlorothiazid; Telmisartan	1 (0,9)	1 (0,8)
Hydrochlorothiazid; Olmesartanmedoxomil	0	1 (0,8)
Angiotensin-II- Rezeptorblocker (ARB), andere Kombinationen	2 (1,9)	1 (0,8)
Sacubitril; Valsartan	1 (0,9)	1 (0,8)
Amlodipin; Hydrochlorothiazid; Valsartan	1 (0,9)	0
Angiotensin-II- Rezeptorblocker (ARB),	46 (43,0)	37 (30,3)
Losartan	26 (24,3)	16 (13,1)
Valsartan	10 (9,3)	10 (8,2)
Candesartan	2 (1,9)	4 (3,3)
Telmisartan	4 (3,7)	2 (1,6)
Irbesartan	3 (2,8)	2 (1,6)
Olmesartanmedoxomil	1 (0,9)	4 (3,3)

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie zu Baseline	
	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Antihypertensiva zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie	0	1 (0,8)
Tadalafil	0	1 (0,8)
Benzothiazepin-Derivate	1 (0,9)	2 (1,6)
Diltiazem	1 (0,9)	2 (1,6)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, nichtselektiv	4 (3,7)	0
Sotalol	4 (3,7)	0
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv	39 (36,4)	62 (50,8)
Bisoprolol	24 (22,4)	25 (20,5)
Metoprolol	10 (9,3)	25 (20,5)
Nebivolol	2 (1,9)	8 (6,6)
Atenolol	2 (1,9)	4 (3,3)
Betaxolol	1 (0,9)	0
Dihydropyridin-Derivate	20 (18,7)	31 (25,4)
Amlodipin	18 (16,8)	27 (22,1)
Lercanidipin	1 (0,9)	2 (1,6)
Lacidipin	0	1 (0,8)
Manidipin	1 (0,9)	0
Nifedipin	0	1 (0,8)
Imidazolinrezeptoragonisten	4 (3,7)	1 (0,8)
Clonidin	2 (1,9)	0
Moxonidin	1 (0,9)	1 (0,8)
Rilmenidin	1 (0,9)	0
Andere Kalium sparende Mittel	0	1 (0,8)
Amilorid	0	1 (0,8)
Sulfonamide	20 (18,7)	23 (18,9)
Furosemid	13 (12,1)	12 (9,8)
Indapamid	5 (4,7)	7 (5,7)
Torasemid	1 (0,9)	3 (2,5)
Chlortalidon	0	2 (1,6)

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie zu Baseline	
	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Bumetanid	1 (0,9)	0
Thiazide	8 (7,5)	11 (9,0)
Hydrochlorothiazid	8 (7,5)	11 (9,0)
Keine Kodierung	1 (0,9)	3 (2,5)
Isosorbid	1 (0,9)	3 (2,5)

ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Therapie

Tabelle 4-22: Antihypertensive Therapie der Studienpopulation während der Studie

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie nach Baseline	
	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Patienten mit mindestens 1 antihypertensiven Therapie nach Baseline	99 (92,5)	114 (93,4)
ACE-Inhibitoren und Calciumkanal-Blocker	2 (1,9)	0
Amlodipin; Perindopril	2 (1,9)	0
ACE-Inhibitoren und Diuretika	1 (0,9)	0
Indapamid; Perindopril	1 (0,9)	0
ACE-Inhibitoren, andere Kombinationen	1 (0,9)	1 (0,8)
Amlodipin; Indapamid; Perindopril	1 (0,9)	1 (0,8)
ACE-Inhibitoren	33 (30,8)	52 (42,6)
Enalapril	15 (14,0)	16 (13,1)
Ramipril	8 (7,5)	22 (18,0)
Lisinopril	5 (4,7)	3 (2,5)
Perindopril	4 (3,7)	4 (3,3)
Benazepril	1 (0,9)	1 (0,8)
Fosinopril	0	2 (1,6)
Quinapril	1 (0,9)	1 (0,8)
Trandolapril	0	2 (1,6)
Captopril	0	1 (0,8)

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie nach Baseline	
	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Zofenopril	0	1 (0,8)
Aldosteronantagonisten	15 (14,0)	12 (9,8)
Spironolacton	11 (10,3)	9 (7,4)
Eplerenon	4 (3,7)	3 (2,5)
Alpha- und Beta- Adrenozeptorantagonisten	20 (18,7)	16 (13,1)
Carvedilol	20 (18,7)	16 (13,1)
Alpha- Adrenozeptorantagonisten	1 (0,9)	3 (2,5)
Doxazosin	0	3 (2,5)
Prazosin	1 (0,9)	0
Angiotensin-II- Rezeptorblocker (ARB) und Calciumkanalblocker	2 (1,9)	0
Amlodipin; Olmesartanmedoxomil	1 (0,9)	0
Amlodipin; Valsartan	1 (0,9)	0
Angiotensin-II- Rezeptorblocker (ARB) und Diuretika	3 (2,8)	3 (2,5)
Hydrochlorothiazid; Telmisartan	2 (1,9)	1 (0,8)
Hydrochlorothiazid; Irbesartan	1 (0,9)	1 (0,8)
Hydrochlorothiazid; Olmesartanmedoxomil	0	1 (0,8)
Angiotensin-II- Rezeptorblocker (ARB), andere Kombinationen	2 (1,9)	1 (0,8)
Sacubitril; Valsartan	1 (0,9)	1 (0,8)
Amlodipin; Hydrochlorothiazid; Valsartan	1 (0,9)	0
Angiotensin-II- Rezeptorblocker (ARB)	48 (44,9)	38 (31,1)
Losartan	26 (24,3)	17 (13,9)
Valsartan	10 (9,3)	10 (8,2)
Candesartan	3 (2,8)	4 (3,3)
Irbesartan	5 (4,7)	2 (1,6)

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie nach Baseline	
	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Olmesartanmedoxomil	2 (1,9)	5 (4,1)
Telmisartan	4 (3,7)	2 (1,6)
Antihypertensiva zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie	0	1 (0,8)
Tadalafil	0	1 (0,8)
Benzothiazepin-Derivate	1 (0,9)	3 (2,5)
Diltiazem	1 (0,9)	3 (2,5)
Beta- Adrenozeptorantagonisten, nichtselektiv	4 (3,7)	0
Sotalol	4 (3,7)	0
Beta- Adrenozeptorantagonisten, selektiv	40 (37,4)	64 (52,5)
Bisoprolol	24 (22,4)	26 (21,3)
Metoprolol	10 (9,3)	25 (20,5)
Nebivolol	2 (1,9)	8 (6,6)
Atenolol	3 (2,8)	5 (4,1)
Betaxolol	1 (0,9)	0
Dihydropyridin-Derivate	24 (22,4)	35 (28,7)
Amlodipin	22 (20,6)	30 (24,6)
Lercanidipin	1 (0,9)	3 (2,5)
Lacidipin	0	1 (0,8)
Manidipin	1 (0,9)	0
Nifedipin	0	1 (0,8)
Schleifendiuretika und Kalium sparende Diuretika	1 (0,9)	0
Furosemid; Spironolacton	1 (0,9)	0
Hydrazinophthalazin- Derivate	0	1 (0,8)
Hydralazin	0	1 (0,8)
Imidazolinrezeptoragonisten	4 (3,7)	1 (0,8)
Clonidin	2 (1,9)	0
Moxonidin	1 (0,9)	1 (0,8)
Rilmenidin	1 (0,9)	0

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie nach Baseline	
	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Andere Kalium sparende Mittel	0	1 (0,8)
Amilorid	0	1 (0,8)
Sulfonamide	21 (19,6)	24 (19,7)
Furosemid	14 (13,1)	12 (9,8)
Indapamid	5 (4,7)	7 (5,7)
Torasemid	1 (0,9)	4 (3,3)
Chlortalidon	0	2 (1,6)
Bumetanid	1 (0,9)	0
Thiazide	9 (8,4)	14 (11,5)
Hydrochlorothiazid	9 (8,4)	14 (11,5)
Keine Kodierung	1 (0,9)	3 (2,5)
Isosorbid	1 (0,9)	3 (2,5)

ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Therapie

Tabelle 4-23: Lipidsenkende Therapie der Studienpopulation zu Baseline

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit lipidsenkender Therapie zu Baseline	
	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Patienten mit mindestens 1 lipidsenkender Therapie zu Baseline	94 (87,9)	106 (86,9)
Wirkstoffe, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen	2 (1,9)	0
Atorvastatin; Ezetimib	1 (0,9)	0
Ezetimib; Simvastatin	1 (0,9)	0
Fibrate	17 (15,9)	15 (12,3)
Fenofibrat	14 (13,1)	13 (10,7)
Bezafibrat	1 (0,9)	1 (0,8)
Ciprofibrat	1 (0,9)	0
Fenofibratsäure	1 (0,9)	0
Gemfibrozil	0	1 (0,8)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	90 (84,1)	103 (84,4)
Atorvastatin	50 (46,7)	54 (44,3)
Rosuvastatin	29 (27,1)	38 (31,1)
Simvastatin	8 (7,5)	8 (6,6)
Pravastatin	2 (1,9)	3 (2,5)
Pitavastatin	1 (0,9)	1 (0,8)
Lovastatin	0	1 (0,8)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	14 (13,1)	12 (9,8)
Ezetimib	8 (7,5)	11 (9,0)
Fischöl	6 (5,6)	0
Eicosapentaensäure	0	1 (0,8)

HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Therapie

Tabelle 4-24: Lipidsenkende Therapie der Studienpopulation während der Studie

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit lipidsenkender Therapie nach Baseline	
	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Patienten mit mindestens 1 lipidsenkender Therapie nach Baseline	96 (89,7)	107 (87,7)
Wirkstoffe, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen	3 (2,8)	0
Atorvastatin; Ezetimib	1 (0,9)	0
Ezetimib; Rosuvastatin	1 (0,9)	0
Ezetimib; Simvastatin	1 (0,9)	0
Fibrate	19 (17,8)	16 (13,1)
Fenofibrat	15 (14,0)	14 (11,5)
Bezafibrat	1 (0,9)	1 (0,8)
Ciprofibrat	2 (1,9)	0
Gemfibrozil	0	2 (1,6)
Fenofibratsäure	1 (0,9)	0
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	91 (85,0)	104 (85,2)
Atorvastatin	50 (46,7)	57 (46,7)
Rosuvastatin	30 (28,0)	39 (32,0)
Simvastatin	8 (7,5)	8 (6,6)
Pravastatin	2 (1,9)	3 (2,5)
Pitavastatin	1 (0,9)	1 (0,8)
Lovastatin	0	1 (0,8)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	15 (14,0)	16 (13,1)
Ezetimib	9 (8,4)	15 (12,3)
Fischöl	6 (5,6)	0
Eicosapentaensäure	0	1 (0,8)
HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Therapie		

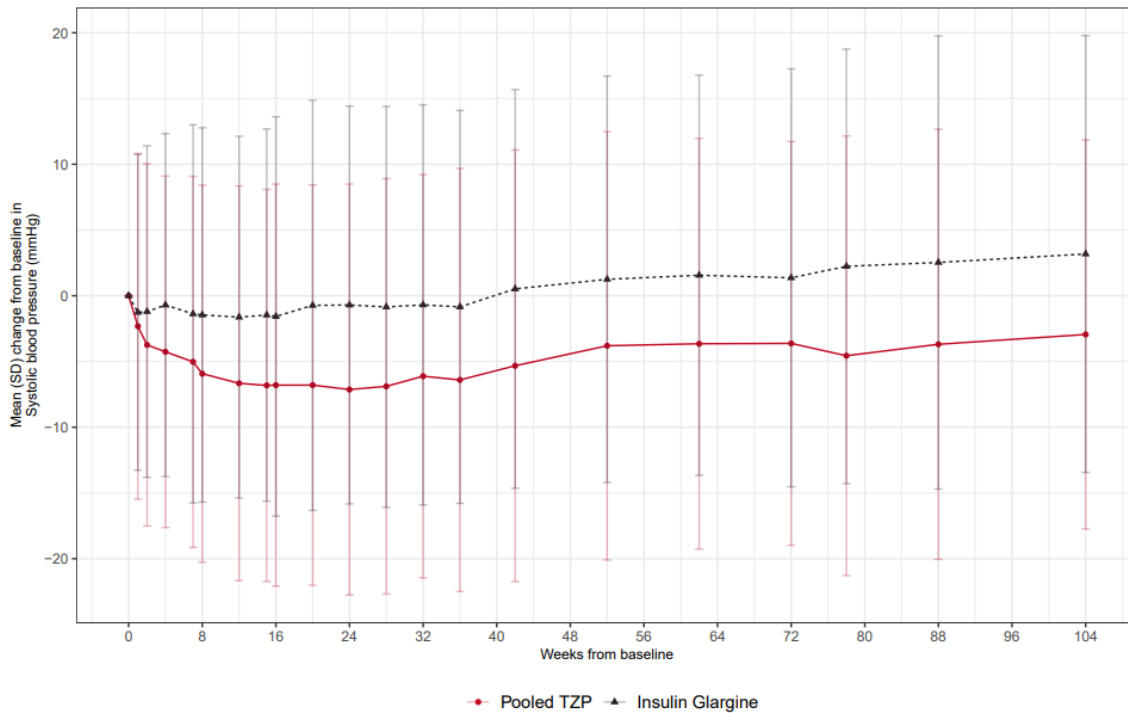


Abbildung 3: Veränderung des systolischen Blutdrucks im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin

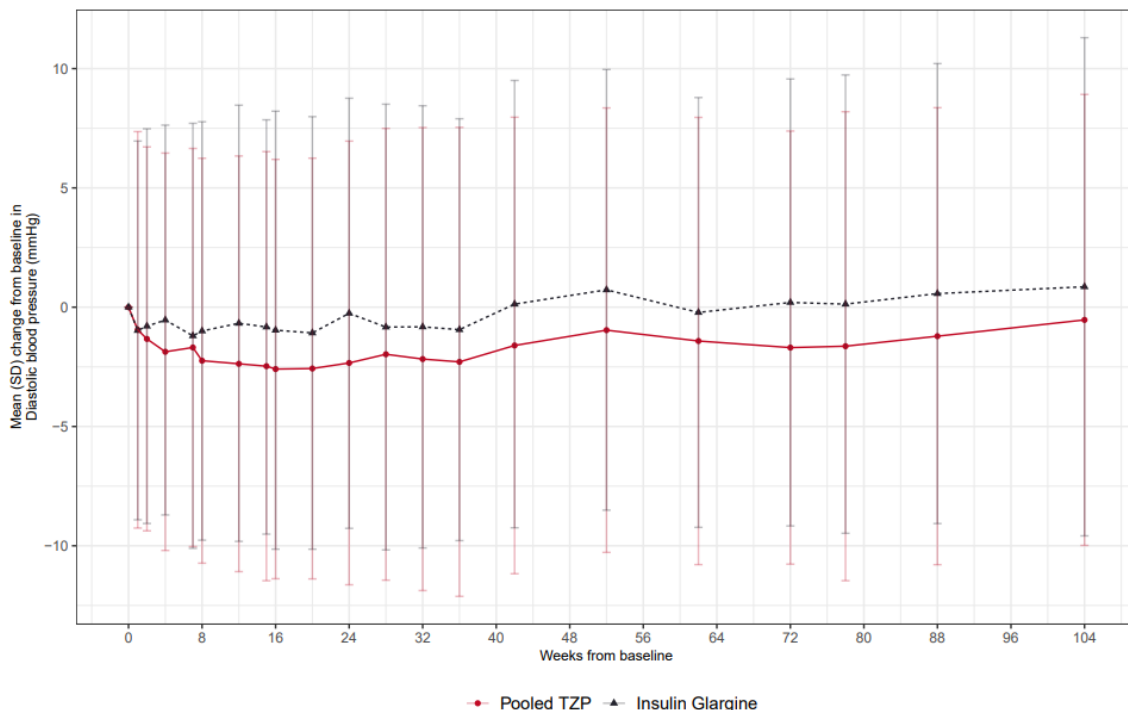


Abbildung 4: Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin

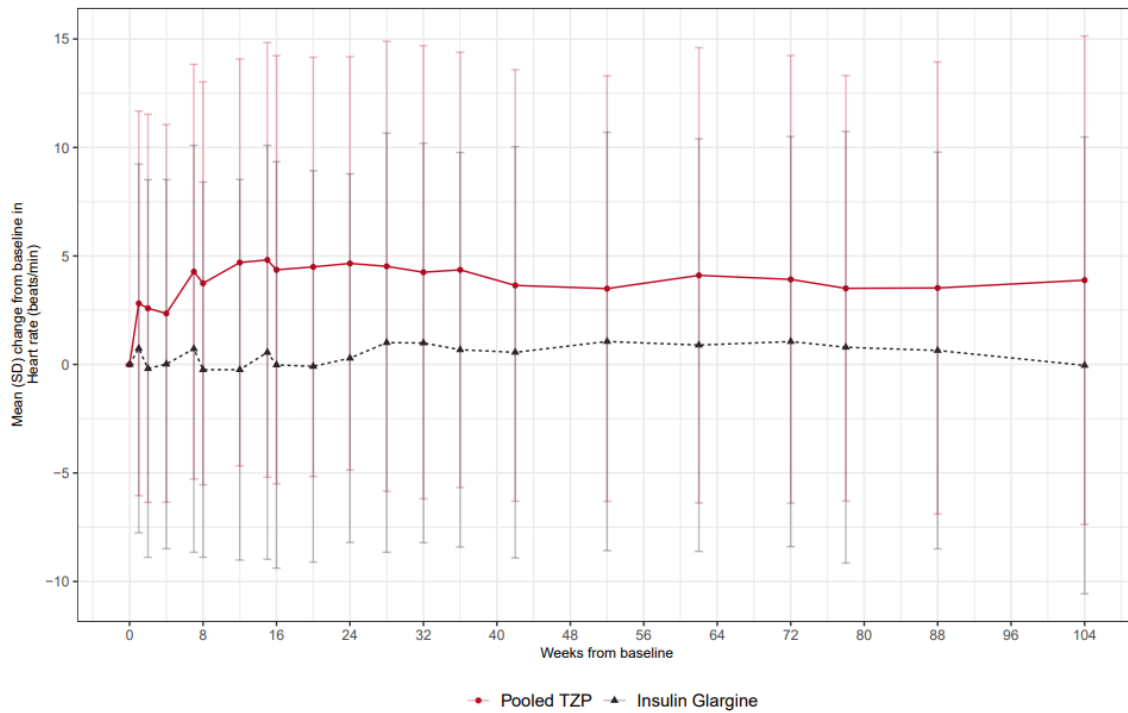


Abbildung 5: Veränderung der Herzfrequenz im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin

4.3.1.2.1.6 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten deutschen Versorgungskontext wurden Subgruppenanalysen mit dem Merkmal OECD-Land (OECD-Land ja versus nein) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5 bzw. 4.3.1.3.11). Ein relevanter Anteil der Patienten kam aus einem OECD-Land (siehe Tabelle 4-14). In den diesbezüglich durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich keine fazitrelevante Effektmodifikation.

Die NPG-Zielwerte des Insulin glargin-Arms liegen zwar etwas niedriger, als diejenigen in den aktuellen Praxisempfehlungen (100-125 mg/dl) [14], jedoch lagen die zu Woche 52 im Insulin glargin-Arm erreichten Nüchternblutzuckerwerte in diesem Zielkorridor (siehe Tabelle 4-17).

Daher ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Gegenteilige Hinweise liegen nicht vor.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SURPASS-4	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte mittels Interaktivem Web-Dialogsystem (IWRS). Die Studie war unverblindet, allerdings führt eine nicht vorhandene Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Studienmedikationen nicht zu einer Abstufung der Qualitätsbewertung [44]. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen

Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zielgröße Endpunkt – Messinstrument	SURPASS-4
Mortalität	
Gesamtmortalität	•
Morbidität	
HbA _{1c} -Wert	•
Körpergewicht	•
Renale Morbidität	•
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS	•
Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL	•
Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit	
Zufriedenheit mit der Diabetesbehandlung mittels DTSQ	•
Sicherheit	
Jegliche UE (Gesamtrate UE nach Schweregrad ^a ; Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten)	•
UE von besonderem Interesse	•
<p>a: Die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse kann auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten, weshalb dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Fragebogen); EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception (Fragebogen); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

4.3.1.3.1 Gesamtmortalität

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
SURPASS-4	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Todesfälle zwischen Baseline (Woche 0) und Woche 108, erfasst innerhalb der Erhebung der unerwünschten Ereignisse. Todesfälle wurden von einem externen, von Lilly unabhängigen und hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindeten Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert. Auswertung erfolgte im SAS Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
SAS: Safety Analysis Set	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings von einem externen, von Lilly unabhängigen und hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindeten Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert. Das Intention-to-Treat-Prinzip (ITT) wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
<i>Mortalität</i>					
<i>Gesamtmortalität</i>					
Todesfälle	3/107 (2,80)	4/122 (3,28)	0,855 [0,196; 3,735] >0,9999	0,851 [0,186; 3,891] >0,9999	-0,005 [-0,049; 0,040] >0,9999
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich in der Auswertung der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin. Die Auswertung der einzelnen Tirzepatid-Studienarme ergab hierzu konsistente Ergebnisse (siehe Anhang 4-H).

Die Studie war nicht für die Erfassung eines Mortalitätsunterschieds zwischen den Studienarmen ausgelegt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Metaanalyse wurde nicht vorgenommen, da nur eine RCT identifiziert wurde. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1. Dies gilt für alle anderen Endpunkte entsprechend.

4.3.1.3.2 HbA_{1c}-Wert

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts HbA_{1c}-Wert

Studie	Operationalisierung
SURPASS-4	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Wertes zwischen Baseline und Woche 52 bzw. 104^a • Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤6,5% bzw. <5,7% erreicht haben, wird ergänzend dargestellt. • Weitere Messungen erfolgten bei den folgenden Visiten: Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 42, 78, 104, und bei der abschließenden Behandlungsvisite (ebenfalls bei einem vorzeitigen Studienabbruch und bei der Safety-Follow-up-Visite). • Die Bestimmung der HbA_{1c}-Werte erfolgte in einem Zentrallabor. • Auswertung erfolgte im FAS • Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
<p>a: Die in der Studie SURPASS-4 a priori geplante und primäre Wirksamkeitsanalyse war die Änderung von Baseline zu Woche 52 [24]. Da es sich bei der Studie SURPASS-4 um eine bezüglich Studiendauer ereignisgesteuerte Studie handelt, wurde dieser Endpunkt auch zu späteren Zeitpunkten als Woche 52 erhoben. Dies betrifft insbesondere Patienten, die zu einem frühen Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen wurden. Entsprechend der a priori geplanten Analyse wird für das vorliegende Dossier die Auswertung zum Zeitpunkt Woche 52 als Hauptanalyse angesehen. Die späteren Zeitpunkte werden ergänzend dargestellt.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin)</p>	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HbA_{1c}-Wert in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
HbA _{1c} : Hämoglobin A _{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings handelte es sich hierbei um einen Laborparameter, bei dem eine subjektive Interpretation ausgeschlossen war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (prädefinierte Analyse) noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.2.1 Änderung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert

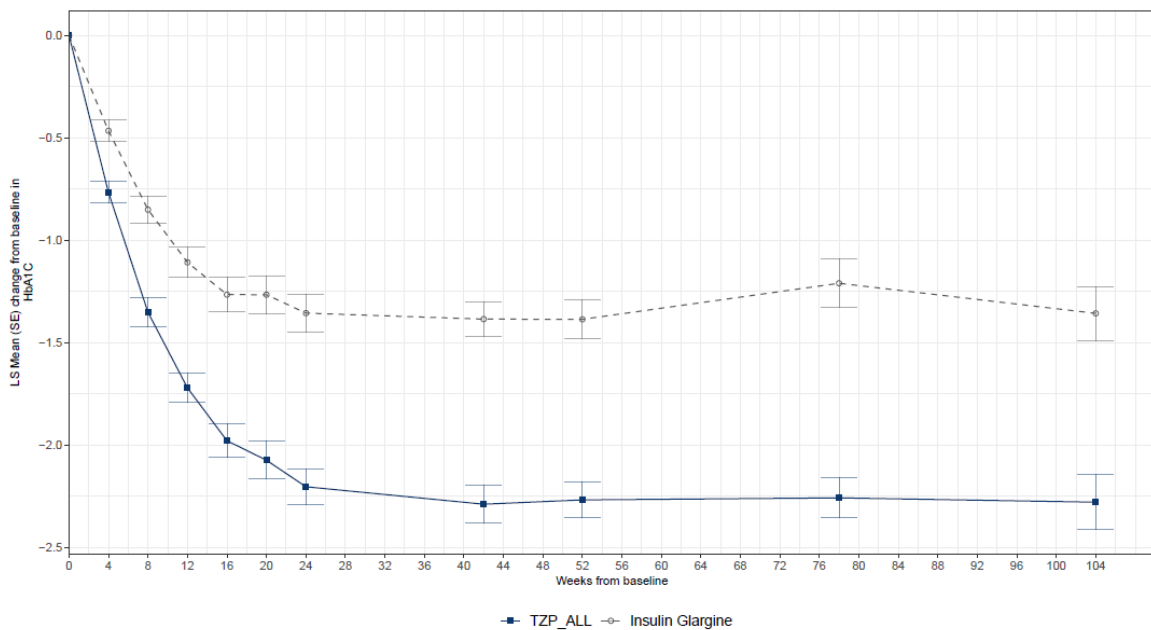
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin
SURPASS-4			
<i>Morbidität</i>			
<i>Änderung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
Ausgangswert			
	N MW (SD)	N MW (SD)	
HbA _{1c}	107 8,54 (0,79)	122 8,28 (0,81)	
Änderung gegenüber Ausgangswert			
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
Woche 4	107 -0,766 (0,052)	117 -0,465 (0,054)	-0,301 [-0,45; -0,15] <0,0001 -0,5348 [-0,80; -0,27]

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

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin
Woche 8	101 -1,352 (0,069)	114 -0,850 (0,067)	-0,501 [-0,69; -0,31] <0,0001 -0,7119 [-0,99; -0,44]
Woche 12	103 -1,721 (0,072)	117 -1,107 (0,074)	-0,613 [-0,82; -0,41] <0,0001 -0,7993 [-1,07; -0,52]
Woche 16	96 -1,978 (0,082)	104 -1,265 (0,085)	-0,713 [-0,95; -0,48] <0,0001 -0,8502 [-1,14; -0,56]
Woche 20	82 -2,074 (0,091)	97 -1,265 (0,091)	-0,808 [-1,06; -0,55] <0,0001 -0,9353 [-1,24; -0,63]
Woche 24	93 -2,203 (0,086)	96 -1,355 (0,091)	-0,848 [-1,09; -0,60] <0,0001 -0,9861 [-1,29; -0,68]
Woche 42	99 -2,288 (0,091)	102 -1,385 (0,086)	-0,903 [-1,15; -0,66] <0,0001 -1,0161 [-1,31; -0,72]
Woche 52	101 -2,267 (0,087)	107 -1,386 (0,093)	-0,882 [-1,13; -0,63] <0,0001 -0,9561 [-1,24; -0,67]
Woche 78	64 -2,257 (0,098)	66 -1,210 (0,118)	-1,048 [-1,35; -0,75] <0,0001 -1,1970 [-1,57; -0,82]
Woche 104	16 -2,278 (0,133)	9 -1,357 (0,132)	-0,922 [-1,29; -0,55] <0,0001 -1,8214 [-2,76; -0,88]

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin
a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Δ entspricht der mittleren Änderung gegenüber Baseline. Die Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarmunterschied. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. HbA _{1c} : Hämoglobin A _{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler			



Frequency Table:

TRT	WEEK 0	WEEK 4	WEEK 8	WEEK 12	WEEK 16	WEEK 20	WEEK 24	WEEK 42	WEEK 52	WEEK 78	WEEK 104
Insulin Glargine	122	117	114	117	104	97	96	102	107	66	9
TZP_ALL	107	107	101	103	96	82	93	99	101	64	16

Abbildung 6: Mittlere Reduktion (LS-Mean) des HbA_{1c}-Wertes im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin

4.3.1.3.2.2 Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert ≤6,5% bzw. <5,7% erreicht haben

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten, die den HbA_{1c}-Zielwert erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 119)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^b	RD [95% KI] p-Wert ^c
SURPASS-4					
<i>Morbidität</i>					
<i>Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert ≤6,5%</i>					
Woche 4	7/107 (6,5)	4/117 (3,4)	n.b.	4,71 [1,05; 21,09] 0,042	n.b.
Woche 8	23/101 (22,8)	16/114 (14,0)	n.b.	3,16 [1,40; 7,12] 0,006	n.b.
Woche 12	47/103 (45,6)	29/117 (24,8)	2,17 [1,54; 3,06] <0,001	4,03 [2,09; 7,80] <0,001	n.b.
Woche 16	56/96 (58,3)	30/104 (28,8)	1,94 [1,41; 2,65] <0,001	5,45 [2,77; 10,73] <0,001	n.b.
Woche 20	58/82 (70,7)	34/97 (35,1)	1,88 [1,39; 2,54] <0,001	6,84 [3,31; 14,16] <0,001	0,33 [0,19; 0,47] <0,001
Woche 24	70/93 (75,3)	39/96 (40,6)	1,79 [1,37; 2,32] <0,001	6,34 [3,16; 12,74] <0,001	0,37 [0,24; 0,49] <0,001
Woche 42	73/99 (73,7)	39/102 (38,2)	1,86 [1,42; 2,45] <0,001	5,86 [3,06; 11,25] <0,001	0,36 [0,24; 0,49] <0,001
Woche 52	67/101 (66,3)	45/107 (42,1)	1,55 [1,21; 1,99] <0,001	3,82 [2,04; 7,15] <0,001	0,27 [0,14; 0,39] <0,001
Woche 78	47/64 (73,4)	26/66 (39,4)	1,79 [1,28; 2,51] <0,001	4,63 [2,15; 10,00] <0,001	0,34 [0,18; 0,49] <0,001
Woche 104	11/16 (68,8)	3/9 (33,3)	2,01 [0,72; 5,65] 0,183	4,34 [0,74; 25,49] 0,104	0,35 [-0,04; 0,74] 0,081
<i>Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert <5,7%</i>					
Woche 4	0/107 (0,0)	0/117 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 8	4/101 (4,0)	0/114 (0,0)	n.b.	n.b.	0,06 [-0,13; 0,25] 0,533
Woche 12	5/103 (4,9)	2/117 (1,7)	n.b.	4,94 [0,81; 30,26] 0,084	0,03 [-0,12; 0,19] 0,669
Woche 16	9/96 (9,4)	2/104 (1,9)	n.b.	8,71 [1,62; 46,85] 0,012	0,07 [-0,10; 0,25] 0,420
Woche 20	8/82 (9,8)	5/97 (5,2)	n.b.	2,55 [0,76; 8,54] 0,129	0,05 [-0,11; 0,21] 0,534

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 119)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^b	RD [95% KI] p-Wert ^c
Woche 24	19/93 (20,4)	5/96 (5,2)	n.b.	7,16 [2,33; 21,98] <0,001	n.b.
Woche 42	32/99 (32,3)	6/102 (5,9)	n.b.	9,70 [3,68; 25,57] <0,001	n.b.
Woche 52	34/101 (33,7)	6/107 (5,6)	6,47 [2,86; 14,67] <0,001	11,30 [4,28; 29,86] <0,001	n.b.
Woche 78	17/64 (26,6)	2/66 (3,0)	8,90 [2,15; 36,78] 0,003	12,56 [2,72; 58,03] 0,001	0,20 [0,04; 0,36] 0,015
Woche 104	3/16 (18,8)	0/9 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.

Es wurden nur Patienten mit mindestens einem vorhandenem Post-Baselinewert der Respondervariable in die Analyse eingeschlossen.

a: Relatives Risiko, Konfidenzintervall und p-Wert aus Log-Binomiale Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.

b: Odds Ratio, Konfidenzintervall und p-Wert aus logistischer Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.

c: Risikodifferenz, Konfidenzintervall und p-Wert aus linearer Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.

Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Änderung des HbA_{1c}-Wertes

Hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich bei allen Erhebungszeitpunkten für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin glargin. Die Änderung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert war zu jedem Erhebungszeitpunkt klinisch relevant. Für die Hauptanalyse dieses Endpunkts hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 52 ergab sich bei vergleichbaren Ausgangswerten ein Unterschied (Tirzepatid gepoolt minus Insulin glargin) in Höhe von -0,882% [-1,13; -0,63]; p<0,0001. Das Hedges' g betrug -0,9561 [-1,24; -0,67]. Für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme zeigte sich im grafischen Verlauf zu allen Erhebungszeitpunkten eine deutlich stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber Insulin glargin (siehe Abbildung 6).

Für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme zeigten sich im Wesentlichen hierzu konsistente Ergebnisse (siehe Anhang 4-H).

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert $\leq 6,5\%$ erreicht haben, zeigte sich ab dem Erhebungszeitpunkt Woche 12 für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin glargin.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert $\leq 5,7\%$ erreicht haben, zeigte sich für die Erhebungszeitpunkte Woche 52 und Woche 78 für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin glargin. Eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts auf Werte $\leq 5,7\%$ konnte im Insulin glargin-Arm nur sehr selten bzw. gar nicht erzielt werden, sodass relative Effektschätzer häufig nicht berechenbar waren. Jedoch konnte ein bedeutsamer Teil der Patienten im gepoolten Tirzepatid-Studienarm ebenjene Schwellenwerte für eine klinisch relevante Reduktion des HbA_{1c}-Werts erreichen.

Für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme zeigten sich hierzu im Wesentlichen konsistente Ergebnisse (siehe Anhang 4-H).

4.3.1.3.3 Körpergewicht

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Körpergewicht

Studie	Operationalisierung
SURPASS-4	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert zwischen Baseline (Woche 0) und Woche 52 bzw. Woche 104^a • Der Anteil der Patienten, die ihr Körpergewicht um mindestens 5%, 10% bzw. 15% reduziert haben, wird ergänzend dargestellt. • Weitere Messungen erfolgten bei den folgenden Visiten: Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 42, 62, 72, 78, 88, 104 und bei der abschließenden Behandlungsvisite (ebenfalls bei einem vorzeitigen Studienabbruch und bei der Safety-Follow-up-Visite). • Die Messung des Körpergewichts erfolgte in kg gemäß standardisierter Messprotokolle der WHO mittels einer kalibrierten elektronischen Waage. • Auswertung erfolgte im FAS • Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
<p>a: Die in der Studie SURPASS-4 a priori geplante und primäre Wirksamkeitsanalyse war die Änderung von Baseline zu Woche 52 [24]. Da es sich bei der Studie SURPASS-4 um eine bezüglich Studiendauer ereignisgesteuerte Studie handelt, wurde dieser Endpunkt auch zu späteren Zeitpunkten als Woche 52 erhoben. Dies betrifft insbesondere Patienten, die zu einem frühen Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen wurden. Entsprechend der a priori geplanten Analyse wird für das vorliegende Dossier die Auswertung zum Zeitpunkt Woche 52 als Hauptanalyse angesehen. Die späteren Zeitpunkte werden ergänzend dargestellt.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; kg: Kilogramm; WHO: World Health Organization</p>	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings erfolgte die Messung des Körpergewichts gemäß standardisierter Messprotokolle der WHO und unterlag keiner subjektiven Interpretation (Verwendung einer kalibrierten elektronischen Waage). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (prädefinierte Analyse) noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.3.1 Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin
SURPASS-4			
<i>Morbidität</i>			
<i>Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert</i>			
Ausgangswert			
	N MW (SD)	N MW (SD)	
Körpergewicht in kg	107 92,94 (18,43)	122 90,63 (18,08)	
Änderung gegenüber Ausgangswert			
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert^a Hedges' g [95% KI]
Woche 4	107 -1,775 (0,199)	118 -0,332 (0,174)	-1,443 [-1,97; -0,92] <0,0001 -0,7304 [-1,00; -0,46]

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin
Woche 8	104 -3,364 (0,252)	118 0,030 (0,215)	-3,394 [-4,05; -2,74] <0,0001 -1,3880 [-1,68; -1,09]
Woche 12	104 -4,915 (0,329)	118 0,126 (0,275)	-5,041 [-5,88; -4,20] <0,0001 -1,5949 [-1,90; -1,29]
Woche 16	97 -6,375 (0,425)	107 0,179 (0,290)	-6,554 [-7,56; -5,54] <0,0001 -1,8163 [-2,14; -1,49]
Woche 20	86 -7,244 (0,514)	97 0,187 (0,332)	-7,431 [-8,63; -6,23] <0,0001 -1,8390 [-2,19; -1,49]
Woche 24	94 -7,803 (0,589)	96 0,471 (0,345)	-8,274 [-9,62; -6,93] <0,0001 -1,7672 [-2,10; -1,43]
Woche 36	90 -8,985 (0,762)	100 0,794 (0,387)	-9,780 [-11,46; -8,10] <0,0001 -1,7133 [-2,05; -1,38]
Woche 42	99 -9,554 (0,815)	103 0,896 (0,406)	-10,451 [-12,24; -8,66] <0,0001 -1,6338 [-1,95; -1,32]
Woche 52	100 -9,738 (0,823)	109 1,183 (0,444)	-10,921 [-12,76; -9,08] <0,0001 -1,6536 [-1,97; -1,34]
Woche 62	95 -9,393 (0,825)	107 1,526 (0,479)	-10,920 [-12,80; -9,04] <0,0001 -1,6566 [-1,98; -1,34]
Woche 72	88 -9,450 (0,851)	94 1,757 (0,493)	-11,207 [-13,14; -9,27] <0,0001

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin
			-1,7166 [-2,06; -1,38]
Woche 78	66 -9,565 (0,890)	66 2,183 (0,594)	-11,749 [-13,86; -9,64] <0,0001 -1,9115 [-2,32; -1,50]
Woche 88	43 -9,482 (0,938)	42 2,119 (0,641)	-11,600 [-13,84; -9,36] <0,0001 -2,2056 [-2,74; -1,67]
Woche 104	16 -10,654 (1,060)	10 0,852 (0,762)	-11,505 [-14,08; -8,93] <0,0001 -3,0420 [-4,17; -1,92]
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt Δ entspricht der mittleren Änderung gegenüber Baseline. Die Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarmunterschied. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Mixed-Model Repeated Measure; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>			

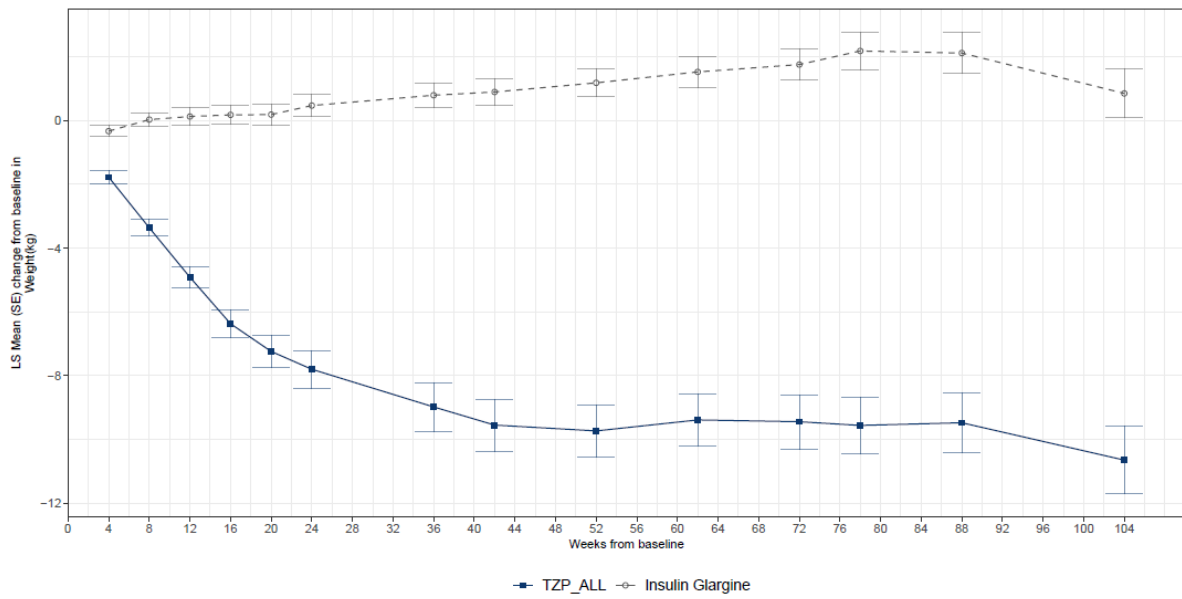


Table 1: Frequency Table

TRT	WEEK 0	WEEK 4	WEEK 8	WEEK 12	WEEK 16	WEEK 20	WEEK 24	WEEK 36	WEEK 42	WEEK 52	WEEK 62	WEEK 72	WEEK 78	WEEK 88	WEEK 104
TZIP_ALL	107	107	104	104	97	86	94	90	99	100	95	88	66	43	16
Insulin Glargine	122	118	118	118	107	97	96	100	103	109	107	94	66	42	10

Abbildung 7: Mittlere Reduktion (LS-Mean) des Körpergewichts im Studienverlauf; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin

4.3.1.3.3.2 Anteil der Patienten, die ihr Körpergewicht um mindestens 5%, 10% bzw. 15% reduziert haben

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um 5%, 10% bzw. 15% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 119)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^b	RD [95% KI] p-Wert ^c
SURPASS-4					
<i>Morbidität</i>					
<i>Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥5%</i>					
Woche 4	5/107 (4,7)	2/118 (1,7)	2,96 [0,58; 15,04] 0,191	3,05 [0,57; 16,29] 0,192	0,03 [-0,02; 0,08] 0,294
Woche 8	33/104 (31,7)	4/118 (3,4)	9,57 [3,50; 26,12] <0,001	13,80 [4,66; 40,89] <0,001	0,28 [0,18; 0,39] <0,001
Woche 12	53/104 (51,0)	7/118 (5,9)	8,58 [4,08; 18,06] <0,001	16,49 [6,98; 38,93] <0,001	0,45 [0,35; 0,56] <0,001
Woche 16	63/97 (64,9)	11/107 (10,3)	6,36 [3,56; 11,36] <0,001	16,24 [7,63; 34,56] <0,001	0,55 [0,43; 0,66] <0,001
Woche 20	61/86 (70,9)	13/97 (13,4)	5,30 [3,14; 8,96] <0,001	16,14 [7,53; 34,59] <0,001	0,57 [0,45; 0,69] <0,001
Woche 24	66/94 (70,2)	13/96 (13,5)	5,31 [3,15; 8,93] <0,001	16,77 [7,79; 36,09] <0,001	0,57 [0,46; 0,69] <0,001
Woche 42	70/99 (70,7)	9/103 (8,7)	8,09 [4,28; 15,30] <0,001	25,63 [11,34; 57,96] <0,001	0,62 [0,52; 0,73] <0,001
Woche 52	72/100 (72,0)	13/109 (11,9)	6,03 [3,57; 10,19] <0,001	19,48 [9,33; 40,67] <0,001	0,61 [0,50; 0,72] <0,001
Woche 78	45/66 (68,2)	10/66 (15,2)	4,53 [2,50; 8,19] <0,001	12,86 [5,39; 30,72] <0,001	0,55 [0,40; 0,69] <0,001
Woche 104	9/16 (56,3)	1/10 (10,0)	1,64	349,85	n.b.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 119)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^b	RD [95% KI] p-Wert ^c
			[0,83; 3,23] 0,156	[0,89; 137014,89] 0,054	
<i>Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um $\geq 10\%$</i>					
Woche 4	1/107 (0,9)	0/118 (0,0)	n.b.	n.b.	0,01 [-0,20; 0,22] 0,897
Woche 8	1/104 (1,0)	0/118 (0,0)	n.b.	n.b.	0,02 [-0,20; 0,23] 0,883
Woche 12	11/104 (10,6)	1/118 (0,8)	11,92 [1,55; 91,42] 0,017	13,20 [1,66; 104,83] 0,015	0,10 [-0,02; 0,22] 0,093
Woche 16	27/97 (27,8)	1/107 (0,9)	30,50 [4,22; 220,34] <0,001	42,09 [5,57; 317,91] <0,001	0,27 [0,14; 0,39] <0,001
Woche 20	29/86 (33,7)	0/97 (0,0)	n.b.	n.b.	0,31 [0,09; 0,53] 0,005
Woche 24	38/94 (40,4)	1/96 (1,0)	41,28 [5,79; 294,27] <0,001	74,62 [9,85; 565,36] <0,001	0,35 [0,18; 0,52] <0,001
Woche 42	46/99 (46,5)	1/103 (1,0)	48,57 [6,83; 345,21] <0,001	95,11 [12,68; 713,60] <0,001	0,44 [0,29; 0,58] <0,001
Woche 52	48/100 (48,0)	2/109 (1,8)	26,61 [6,64; 106,61] <0,001	53,29 [12,32; 230,39] <0,001	0,44 [0,29; 0,58] <0,001
Woche 78	32/66 (48,5)	3/66 (4,5)	10,61 [3,41; 32,99] <0,001	19,71 [5,59; 69,43] <0,001	0,44 [0,31; 0,57] <0,001
Woche 104	7/16 (43,8)	0/10 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
<i>Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um $\geq 15\%$</i>					
Woche 4	0/107 (0,0)	0/118 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 8	0/104 (0,0)	0/118 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 12	0/104 (0,0)	0/118 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 119)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^b	RD [95% KI] p-Wert ^c
Woche 16	3/97 (3,1)	0/107 (0,0)	n.b.	n.b.	0,02 [-0,22; 0,26] 0,864
Woche 20	10/86 (11,6)	0/97 (0,0)	n.b.	n.b.	0,11 [-0,10; 0,32] 0,314
Woche 24	11/94 (11,7)	0/96 (0,0)	n.b.	n.b.	0,11 [-0,10; 0,32] 0,299
Woche 42	25/99 (25,3)	0/103 (0,0)	n.b.	n.b.	0,22 [0,02; 0,43] 0,032
Woche 52	26/100 (26,0)	0/109 (0,0)	n.b.	n.b.	0,24 [0,03; 0,44] 0,022
Woche 78	20/66 (30,3)	2/66 (3,0)	9,84 [2,39; 40,43] 0,002	13,76 [3,05; 62,10] <0,001	0,27 [0,15; 0,39] <0,001
Woche 104	2/16 (12,5)	0/10 (0,0)	n.b.	n.b.	0,10 [-0,57; 0,76] 0,778

Es wurden nur Patienten mit mindestens einem vorhandenem Post-Baselinerwert der Respondervariable in die Analyse eingeschlossen.

a: Relatives Risiko, Konfidenzintervall und p-Wert aus Log-Binomiale Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.

b: Odds Ratio, Konfidenzintervall und p-Wert aus logistischer Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.

c: Risikodifferenz, Konfidenzintervall und p-Wert aus linearer Regression basierend auf beobachteten Werten. Für jeden Zeitpunkt wurde ein separates Modell gerechnet.

Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Körpergewicht

Hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich bei allen Erhebungszeitpunkten für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin glargin. Die Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert war zu jedem Erhebungszeitpunkt klinisch relevant. Für die Hauptanalyse dieses Endpunkts hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 52 ergab sich bei vergleichbaren Ausgangswerten ein Unterschied (Tirzepatid gepoolt minus Insulin glargin) in Höhe von -10,921 kg [-12,76; -9,08]; $p < 0,0001$. Das Hedges' g betrug -1,6536 [-1,97; -1,34]. Für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme zeigte sich im grafischen Verlauf zu allen Erhebungszeitpunkten eine gewünschte deutliche und anhaltende Reduktion des Körpergewichts gegenüber einem leichten Anstieg des Körpergewichts unter Insulin glargin (siehe Abbildung 7). Für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme zeigten sich hierzu konsistente Ergebnisse (siehe Anhang 4-H).

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die ihr Körpergewicht um mindestens 5% reduziert haben, zeigte sich ab dem Erhebungszeitpunkt Woche 8 für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin glargin (ausgenommen Woche 104). Eine Reduktion des Körpergewichts um mindestens 10% und 15% konnte im Insulin glargin-Arm nur sehr selten bzw. gar nicht erzielt werden, sodass relative Effektschätzer teilweise (bei 10%) bzw. häufig (bei 15%) nicht berechenbar waren. Jedoch konnte ein bedeutsamer Teil der Patienten im gepoolten Tirzepatid-Studienarm ebenjene Schwellenwerte für eine klinisch relevante Gewichtsreduktion erreichen. Für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme zeigten sich hierzu im Wesentlichen konsistente Ergebnisse (siehe Anhang 4-H).

4.3.1.3.4 Renale Morbidität

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Renale Morbidität

Studie	Operationalisierung
SURPASS-4	<p><u>Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr^a (mittels Regressionsmodell mit gemischten Effekten) • Weitere Messungen erfolgten bei den folgenden Visiten: Wochen 12, 24, 42, 52, 78, 104 und bei der abschließenden Behandlungsvisite (ebenfalls bei einem vorzeitigen Studienabbruch und bei der Safety-Follow-up-Visite). • Die Messung der eGFR erfolgte in einem Zentrallabor unter Verwendung der CKD-EPI Formel. <p><u>Kombinierter renaler Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts bestehend aus <ul style="list-style-type: none"> ○ Neuauftreten einer Makroalbuminurie ○ Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline ○ Renaler Tod ○ Nierenerkrankung im Endstadium bestehend aus <ul style="list-style-type: none"> ▪ eGFR <15 ▪ Nierentransplantation ▪ Beginn einer chronischen Dialyse • Trat kein Ereignis auf, wurden Patienten zum Zeitpunkt der Safety-Follow-up-Visite, des Todes jeglicher anderen Ursache oder des letzten Datums, zu dem der Patient bekannterweise am Leben war, zensiert. • Auswertung erfolgte im SAS • Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 <p>a: Die in der Studie SURPASS-4 a priori geplante und primäre Wirksamkeitsanalyse war die Rate der Änderung von Baseline zu Woche 52 [24]. Da es sich bei der Studie SURPASS-4 um eine bezüglich Studiendauer ereignisgesteuerte Studie handelt, wurde dieser Endpunkt auch zu späteren Zeitpunkten als Woche 52 erhoben. Dies betrifft insbesondere Patienten, die zu einem frühen Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen wurden. Entsprechend der a priori geplanten Analyse wird für das vorliegende Dossier die Auswertung zum Zeitpunkt Woche 52 als Hauptanalyse angesehen. Die späteren Zeitpunkte werden ergänzend dargestellt.</p> <p>CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; SAS: Safety Analysis Set</p>

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Renale Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert) bzw. ist durch die zugrunde liegenden Ereignisse (Nierentransplantation, Beginn einer Dialyse, Tod) objektiv dokumentierbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte entsprechend einer diesbezüglich durchgeführten publizierten Analyse die gesamte Studienpopulation betreffend [137] sowie aufgrund der Relevanz des Endpunkts zur Beurteilung der Prognose von Nierenerkrankungen in klinischen Studien (Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr, Slope) [140–142]. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.4.1 Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin
SURPASS-4			
<i>Morbidität</i>			
<i>Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr</i>			
Änderung ggü. dem Ausgangswert			
	Nx Mean/Jahr (SE)	Nx Mean/Jahr (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert^a
eGFR in mL/min/1,73 m ²	105 -1,42 (0,715)	121 -4,15 (0,698)	2,73 [0,76; 4,70] 0,0070
<p>a: Die Slope-Analysen zur eGFR wurden mittels eines Regressionsmodells mit gemischten Effekten durchgeführt, mit den festen Faktoren Behandlung, HbA_{1c}-Wert zu Baseline ($\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$), eGFR-Wert zu Baseline als Kovariate. Der Intercept und die patientenindividuelle Zeit gingen als zufällige Effekte in das Modell ein.</p> <p>Δ entspricht der mittleren Änderung gegenüber Baseline. Die Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarmunterschied.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; min: Minute; mL: Milliliter; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Wert nach Baseline; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler</p>			

4.3.1.3.4.2 Kombiniertes renaler Endpunkt

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Kombiniertes renaler Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin HR [95% KI] p-Wert ^a
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
SURPASS-4			
<i>Morbidität</i>			
<i>Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts</i>			
	11/107 (10,3)	12/122 (9,8)	0,99 [0,44; 2,24] 0,9777
a: Hazard Ratio, zweiseitige Konfidenzintervalle und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

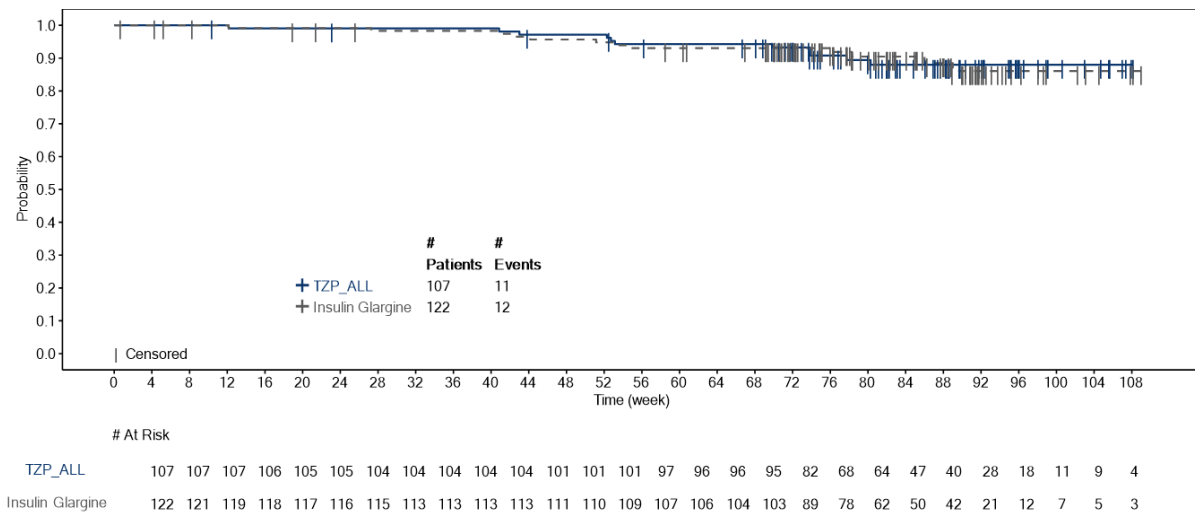


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Kombiniertes renaler Endpunkt

4.3.1.3.4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Renale Morbidität

Hinsichtlich der Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr zeigte für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin glargin.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts zeigte sich in der Auswertung der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin.

4.3.1.3.5 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
SURPASS-4	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben. • Die Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes zwischen Baseline und Woche 52 wird ergänzend dargestellt (mittels ANCOVA, hierzu siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Dabei stellt ein höherer Wert stellt einen besseren Gesundheitszustand dar. • Erhebung: Wochen 0 und 52 sowie Visite bei vorzeitigem Studienabbruch • Fragebögen wurden von den Patienten ausgefüllt, bevor mit dem Studienpersonal über den Gesundheitszustand oder den Fortgang der Studie gesprochen wurde. Die Fragebögen sollten vor allen anderen studienbezogenen Maßnahmen ausgefüllt werden, sofern bei den Patienten keine Beeinträchtigung durch die Nüchternheit bestand. Andernfalls konnten die Fragebögen ausgefüllt werden, sobald sich die Patienten ausreichend erholt hatten. • Auswertung erfolgte im FAS • Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); FAS: Full Analysis Set; VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, eine Verzerrung ist daher insbesondere für patientenberichtete Endpunkte nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten lagen bei über 90% und es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-VAS

EQ-5D VAS	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n/N (%)	Insulin glargin (N = 122) n/N (%)
Baseline	107/107 (100,0)	119/122 (97,5)
Woche 52 ^a	100/106 (94,3)	108/120 (90,0)
Woche 52 ^b	100/103 (97,1)	108/115 (93,9)

a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.
b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten; VAS: Visuelle Analogskala

Es zeigten sich zu allen Erhebungszeitpunkten und für alle Studienarme ausnahmslos hohe Rücklaufquoten in Höhe von mindestens 90%.

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

4.3.1.3.5.1 Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
Morbidität					
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um ≥ 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	43/107 (40,19)	38/122 (31,15)	1,290 [0,908; 1,832] 0,1678	1,485 [0,862; 2,559] 0,1678	0,090 [-0,034; 0,214] 0,1678
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um ≥ 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	43/107 (40,19)	38/122 (31,15)	1,290 [0,908; 1,832] 0,1678	1,485 [0,862; 2,559] 0,1678	0,090 [-0,034; 0,214] 0,1678
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	24/107 (22,43)	20/122 (16,39)	1,368 [0,802; 2,333] 0,3133	1,475 [0,762; 2,854] 0,3133	0,060 [-0,042; 0,163] 0,3133
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.					
a: Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test.					
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala					

4.3.1.3.5.2 Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin glargin	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin
SURPASS-4			
<i>Morbidität</i>			
<i>Änderung des EQ-5D-VAS-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
Ausgangswert			
	N MW (SD)	N MW (SD)	-
EQ-5D-VAS-Wert	107 76,61 (15,236)	119 73,98 (16,137)	-
Änderung gegenüber Ausgangswert			
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	MWD [95% KI] p-Wert^a Hedges' g [95% KI]
Woche 52	100 4,303 (1,505)	110 2,884 (1,458)	1,42 [-2,70; 5,54] 0,4977 0,09 [-0,18; 0,36]
a: ANCOVA-Modell mit LOCF. Das Modell zum Behandlungsunterschied enthält die Variablen Behandlung und HbA _{1c} -Wert zu Studienbeginn ($\leq 8,5\%$, $> 8,5\%$ [≤ 69 , > 69 mmol/mol]). Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); HbA _{1c} : Hämoglobin A _{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least squares; mmol: Millimol; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala			

4.3.1.3.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben zeigte sich für die Auswertungen der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben, zeigte sich für den 15 mg-Tirzepatid-Studienarm ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin glargin. Für die sonstigen Auswertungen der einzelnen Tirzepatid-Studienarme zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin (siehe Anhang 4-H).

4.3.1.3.6 Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL

Studie	Operationalisierung
SURPASS-4	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem APPADL (Availability to Perform Physical Activities of Daily Living) erreicht haben. • Die Änderung des APPADL-Wertes zwischen Baseline und Woche 52 wird ergänzend dargestellt (mittels ANCOVA, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Ein höherer Wert bedeutet eine bessere Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens. • Erhebung: Wochen 0 und 52 sowie Visite bei vorzeitigem Studienabbruch • Fragebögen wurden von den Patienten ausgefüllt, bevor mit dem Studienpersonal über den Gesundheitszustand oder den Fortgang der Studie gesprochen wurde. Die Fragebögen sollten vor allen anderen studienbezogenen Maßnahmen ausgefüllt werden, sofern bei den Patienten keine Beeinträchtigung durch die Nüchternheit bestand. Andernfalls konnten die Fragebögen ausgefüllt werden, sobald sich die Patienten ausreichend erholt hatten. • Auswertung erfolgte im FAS • Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
ANCOVA: Analysis of Covariance; APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); FAS: Full Analysis Set	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, eine Verzerrung ist daher insbesondere für patientenberichtete Endpunkte nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten des Fragebogens lagen bei rund 90% und höher. Es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für den Fragebogen APPADL

APPADL	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n/N (%)	Insulin glargin (N = 122) n/N (%)
Baseline	107/107 (100,0)	122/122 (100,0)
Woche 52 ^a	100/106 (94,3)	107/120 (89,2)
Woche 52 ^b	100/103 (97,1)	107/115 (93,0)

a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.
b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.
APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); N: Anzahl der Patienten in der Population;
n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten

Es zeigten sich zu allen Erhebungszeitpunkten und für alle Studienarme ausnahmslos hohe Rücklaufquoten in Höhe von mindestens 89,2%.

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

4.3.1.3.6.1 Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem APPADL erreicht haben

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
Morbidität					
<i>Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	17/107 (15,89)	16/122 (13,11)	1,211 [0,644; 2,278] 0,5764	1,251 [0,598; 2,618] 0,5764	0,028 [-0,064; 0,119] 0,5764
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. a: Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95% KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

4.3.1.3.6.2 Änderung des APPADL-Wertes gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des APPADL-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin glargin	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin
SURPASS-4			
<i>Morbidität</i>			
<i>Änderung des APPADL-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
Ausgangswert			
	N MW (SD)	N MW (SD)	-
APPADL-Wert	107 62,8 (21,82)	122 63,8 (21,74)	-
Änderung gegenüber Ausgangswert			
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	MWD [95% KI] p-Wert^a Hedges' g [95% KI]
Woche 52	99 0,63 (1,85)	111 1,32 (1,78)	-0,69 [-5,74; 4,35] 0,7875 -0,037 [-0,308; 0,234]
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch			
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels ANCOVA (LOCF) adjustiert für die Stratifizierungsvariablen bei Baseline.			
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.			
ANCOVA: Analysis of Covariance; APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler			

4.3.1.3.6.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL

Für den Endpunkt Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL zeigte sich in der Auswertung der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin.

Für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme zeigten sich im Wesentlichen hierzu konsistente Ergebnisse (siehe Anhang 4-H).

4.3.1.3.7 Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP

Studie	Operationalisierung
SURPASS-4	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem IW-SP (Impact of Weight on Self-Perception) erreicht haben. • Die Änderung des IW-SP-Wertes zwischen Baseline und Woche 52 wird ergänzend dargestellt (mittels ANCOVA, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Ein höherer Wert stellt eine bessere Selbstwahrnehmung dar. • Erhebung: Wochen 0 und 52 sowie Visite bei vorzeitigem Studienabbruch • Fragebögen wurden von den Patienten ausgefüllt, bevor mit dem Studienpersonal über den Gesundheitszustand oder den Fortgang der Studie gesprochen wurde. Die Fragebögen sollten vor allen anderen studienbezogenen Maßnahmen ausgefüllt werden, sofern bei den Patienten keine Beeinträchtigung durch die Nüchternheit bestand. Andernfalls konnten die Fragebögen ausgefüllt werden, sobald sich die Patienten ausreichend erholt hatten. • Auswertung erfolgte im FAS • Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
ANCOVA: Analysis of Covariance; FAS: Full Analysis Set; IW-SP: Impact of Weight on Self Perception (Fragebogen)	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to Treat; IW-SP: Impact of Weight on Self Perception (Fragebogen); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, eine Verzerrung ist daher insbesondere für patientenberichtete Endpunkte nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten des Bewertungsbogens lagen bei rund 90% und höher. Es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Tabelle 4-54: Rücklaufquoten für den Fragebogen IW-SP

IW-SP	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n/N (%)	Insulin glargin (N = 122) n/N (%)
Baseline	107/107 (100,0)	122/122 (100,0)
Woche 52 ^a	100/106 (94,3)	108/120 (90,0)
Woche 52 ^b	100/103 (97,1)	108/115 (93,9)

a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.
 B: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.
 IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception (Fragebogen); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten

Es zeigten sich zu allen Erhebungszeitpunkten und für alle Studienarme ausnahmslos hohe Rücklaufquoten in Höhe von mindestens 90%.

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

4.3.1.3.7.1 Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf dem IW-SP erreicht haben

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
Morbidität					
<i>Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	35/107 (32,71)	27/122 (22,13)	1,478 [0,962; 2,271] 0,0747	1,700 [0,946; 3,057] 0,0761	0,106 [-0,010; 0,221] 0,0725
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch					
a: Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95% KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test.					
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					
IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception (Fragebogen); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

4.3.1.3.7.2 Änderung des IW-SP-Wertes gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des IW-SP-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin glargin	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin
SURPASS-4			
<i>Morbidität</i>			
<i>Änderung des IW-SP-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
Ausgangswert			
	N MW (SD)	N MW (SD)	-
IW-SP-Wert	107 70,6 (26,68)	122 69,1 (28,86)	-
Änderung gegenüber Ausgangswert			
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	MWD [95% KI] p-Wert^a Hedges' g [95% KI]
Woche 52	99 6,08 (1,96)	112 2,99 (1,87)	3,10 [-2,22; 8,41] 0,2523 0,157 [-0,113; 0,428]
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels ANCOVA (LOCF) adjustiert für die Stratifizierungsvariablen bei Baseline. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. ANCOVA: Analysis of Covariance; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception (Fragebogen); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler			

4.3.1.3.7.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP

Für den Endpunkt Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP zeigte sich in der Auswertung der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin.

Für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme zeigten sich im Wesentlichen hierzu konsistente Ergebnisse (siehe Anhang 4-H).

4.3.1.3.8 Therapiezufriedenheit mittels DTSQ

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Therapiezufriedenheit mittels DTSQ

Studie	Operationalisierung
SURPASS-4	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 2,7 Punkte im Fragebogen DTSQc (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version) erreicht haben. • Die Änderung des DTSQ-Wertes zwischen Baseline und Woche 52 wird ergänzend dargestellt (mittels ANCOVA, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Ein höherer Wert stellt eine bessere Therapiezufriedenheit dar. • Erhebung: Woche 0 (DTSQs); Woche 52 sowie Visite bei vorzeitigem Studienabbruch (DTSQc) • Fragebögen wurden von den Patienten ausgefüllt, bevor mit dem Studienpersonal über den Gesundheitszustand oder den Fortgang der Studie gesprochen wurde. Die Fragebögen sollten vor allen anderen studienbezogenen Maßnahmen ausgefüllt werden, sofern bei den Patienten keine Beeinträchtigung durch die Nüchternheit bestand. Andernfalls konnten die Fragebögen ausgefüllt werden, sobald sich die Patienten ausreichend erholt hatten. • Auswertung erfolgte im FAS • Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
ANCOVA: Analysis of Covariance; DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Fragebogen), status version (DTSQs) bzw. Change version (DTSQc); FAS: Full Analysis Set	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Therapiezufriedenheit mittels DTSQ, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Fragebogen); ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, eine Verzerrung ist daher insbesondere für patientenberichtete Endpunkte nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten der Fragebögen lagen bei rund 90% und höher. Es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten für den Fragebogen DTSQ

DTSQ	Tirzepatid gepoolt (N = 107) n/N (%)	Insulin glargin (N = 122) n/N (%)
Baseline	107/107 (100,0)	120/122 (98,4)
Woche 52 ^a	100/106 (94,3)	107/120 (89,2)
Woche 52 ^b	100/103 (97,1)	107/115 (93,0)

a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.
b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.
DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Fragebogen); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten

Es zeigten sich zu allen Erhebungszeitpunkten und für alle Studienarme ausnahmslos hohe Rücklaufquoten in Höhe von mindestens 89,2%.

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

4.3.1.3.8.1 Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 2,7 Punkte im Fragebogen DTSQc erreicht haben

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Therapiezufriedenheit gemessen mittels DTSQc (Anteil der Patienten mit Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
Therapiezufriedenheit					
<i>Therapiezufriedenheit mittels DTSQc – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um $\geq 2,7$ Punkte erreicht haben.</i>					
Patienten mit Ver- besserung	96/107 (89,72)	98/122 (80,33)	1,117 [1,002; 1,245] 0,0650	2,137 [0,992; 4,603] 0,0650	0,094 [0,003; 0,185] 0,0650
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch. a: Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95% KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. DTSQc: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, change version; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

4.3.1.3.8.2 Änderung des DTSQ-Wertes gegenüber dem Ausgangswert

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des DTSQ-Wertes gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt	Insulin glargin	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin
SURPASS-4			
<i>Morbidität</i>			
<i>Änderung des DTSQ-Wertes gegenüber dem Ausgangswert</i>			
Ausgangswert			
	N MW (SD)	N MW (SD)	-
DTSQ-Wert	107 27,8 (6,99)	120 26,1 (7,88)	-
Änderung gegenüber Ausgangswert			
	Nx LS Mean (SE)	Nx LS Mean (SE)	MWD [95% KI] p-Wert^a Hedges' g [95% KI]
Woche 52	100 14,28 (0,56)	111 12,67 (0,55)	1,61 [0,06; 3,15] 0,0413 0,283 [0,012; 0,555]
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels ANCOVA (LOCF) adjustiert für die Stratifizierungsvariablen bei Baseline. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. ANCOVA: Analysis of Covariance; DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Fragebogen); KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler			

4.3.1.3.8.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Therapiezufriedenheit mittels DTSQ

Für den Endpunkt Therapiezufriedenheit mittels DTSQ zeigte sich in der Auswertung der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin.

Für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme zeigten sich im Wesentlichen hierzu konsistente Ergebnisse (siehe Anhang 4-H).

4.3.1.3.9 Jegliche unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Jegliche unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
SURPASS-4	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition eines unerwünschten Ereignisses (UE): jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation auftrat, unabhängig eines kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation. Ein unerwünschtes Ereignis konnte daher jedes ungünstige oder ungewollte Anzeichen sein (darunter auch ein abnormer Laborwert), ein Symptom oder eine Erkrankung (neu aufgetreten oder verschlechtert), das bzw. die in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation auftrat. • Dargestellt werden Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrads und mit Schweregrad „schwer“ (Einstufung nach Maßgabe des Prüfarztes). Unerwünschte Ereignisse der Schweregrade „mild“ und „moderat“ werden in Anhang 4-G.3 dargestellt. • Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads sowie schwere unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term werden im Anhang 4-G.1 dargestellt. • Die Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse kann auch nicht patientenrelevante Ereignisse (z. B. Veränderungen von Laborparametern) enthalten, weshalb dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird. <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ Todesfall; ○ alle lebensbedrohlichen Situationen; ○ Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung; ○ dauerhafte oder erhebliche Behinderung/Invalidität; ○ kongenitale Anomalie/Geburtsfehler; ○ wichtige medizinische Ereignisse, die zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führen, aber den Patienten gefährden können oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der anderen oben genannten Ergebnisse zu verhindern. • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class bzw. Preferred Term werden im Anhang 4-G.1 dargestellt. <p><u>UE, die zu einer Hospitalisierung führten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle UE, aufgrund derer Patienten hospitalisiert werden mussten oder die zu einer Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung geführt haben <p><u>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle UE, aufgrund derer Patienten die Behandlung endgültig abbrechen mussten. • Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aller Schweregrade nach System Organ Class bzw. Preferred Term werden deskriptiv im Anhang 4-G.1 dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Sobald die Einwilligungserklärung unterzeichnet worden war und mit der Studienbehandlung begonnen worden war, wurden alle UE dokumentiert. UE, die zwischen Unterzeichnung und Beginn der Studienmedikation aufgetreten waren, wurden dokumentiert, wenn es Grund zur Annahme gab, dass sie in einem Zusammenhang mit der Studie standen. UE wurden mit MedDRA Version 23.1 kodiert. • Unerwünschte Ereignisse wurden zu allen Visiten erhoben (ausgenommen Woche 23 und 35) • Auswertung erfolgte im SAS • Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE, die zu einer Hospitalisierung führten						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Behandlungsabbruch führten						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unerwünschte Ereignisse

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen

Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE, die zu einer Hospitalisierung führten

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch wurden die zugrundeliegenden Ereignisse nach klaren, prädefinierten Regeln bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt unterliegt grundsätzlich einer subjektiven Erhebung. Aufgrund der fehlenden Verblindung und subjektiven Endpunkterhebung wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
Sicherheit					
<i>Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad)</i>					
Patienten mit Ereignis	74/107 (69,16)	76/122 (62,30)	1,110 [0,921; 1,339] 0,3297	1,357 [0,783; 2,352] 0,3297	0,069 [-0,054; 0,191] 0,3297

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
<i>Unerwünschte Ereignisse (schwer)</i>					
Patienten mit Ereignis	17/107 (15,89)	15/122 (12,30)	1,292 [0,679; 2,460] 0,4514	1,347 [0,637; 2,849] 0,4514	0,036 [-0,055; 0,126] 0,4514
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>					
Patienten mit Ereignis	18/107 (16,82)	19/122 (15,57)	1,080 [0,599; 1,949] 0,8581	1,096 [0,542; 2,217] 0,8581	0,012 [-0,083; 0,108] 0,8581
<i>UE, die zu einer Hospitalisierung führten</i>					
Patienten mit Ereignis	15/107 (14,02)	16/122 (13,11)	1,069 [0,555; 2,057] 0,8492	1,080 [0,506; 2,304] 0,8492	0,009 [-0,080; 0,098] 0,8492
<i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</i>					
Patienten mit Ereignis	7/107 (6,54)	7/122 (5,74)	1,140 [0,413; 3,146] >0,9999	1,150 [0,390; 3,391] >0,9999	0,008 [-0,054; 0,070] >0,9999
Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt. a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Jegliche unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich des Endpunkts Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE jeglichen Schweregrads, UE nach Schweregrad, SUE, UE, die zum Behandlungsabbruch führten) zeigte sich in der Auswertung der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin. Die Anteile der Patienten mit Ereignis waren für alle betrachteten Schweregrade zwischen dem gepoolten Tirzepatid-Studienarm und dem Insulin glargin-Studienarm vergleichbar.

Für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme zeigten sich hierzu im Wesentlichen konsistente Ergebnisse (siehe Anhang 4-H).

4.3.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts UE von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
SURPASS-4	<p>Folgende für das Anwendungsgebiet bzw. die Therapie unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden analysiert:</p> <p><u>Schwere Hypoglykämien^{a,b}</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämien, auf die mindestens eines der folgenden Angaben zutrafen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wertung als SUE aufgrund <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfall; ▪ lebensbedrohlich; ▪ Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung; ▪ dauerhafte oder erhebliche Behinderung/Invalidität; ○ Angabe auf dem Hypoglykämie-Prüfbogen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergebnis dieses UE: Tödlich ▪ Ergebnis dieses UE: wiederhergestellt/abgeklungen mit Folgeerscheinungen ▪ Behandlung der Hypoglykämie: Glukagon ▪ Behandlung der Hypoglykämie: intravenöse Glukose ▪ Wer führte die Behandlung durch: Fremdhilfe durch medizinisches Personal wie z. B. Rettungssanitäter, Krankenpfleger oder Arzt ▪ Weitere Maßnahmen infolge des Ereignisses: Aufenthalt in Notaufnahme ▪ Weitere Maßnahmen infolge des Ereignisses: Hospitalisierung ▪ Anzeichen/Symptome niedriger Blutzuckerwerte: Krampfanfall ▪ Anzeichen/Symptome niedriger Blutzuckerwerte: Bewusstseinsverlust <p><u>Nächtliche schwere Hypoglykämien^{a,b} (ergänzend dargestellt)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Nacht (d. h. zwischen Schlafengehen und Aufwachen) auftretende schwere Hypoglykämien (siehe oben) <p><u>Schwere anhaltende Hyperglykämien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Zeitraum von 24 Wochen nach Randomisierung musste Folgendes erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> ○ der Durchschnitt aus dem wöchentlichen Vier-Punkte-Blutzucker-Profil (nüchtern, vor der zweiten Mahlzeit, vor der dritten Mahlzeit, bei Zubettgehen) lag zu allen Zeitpunkten während eines zweiwöchigen Zeitraums >200 mg/dL (>11,1 mmol/L) oder ○ der HbA_{1c}-Wert lag bei ≥8,5% (69 mmol/L) bei unzureichendem Ansprechen auf die bestehende Therapie. Definition als Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes <0,3% in den letzten drei Monaten <p><u>Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien^a</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämien, die gemäß Angabe im entsprechenden Prüfbogen mit Hypoglykämie-spezifischen Symptomen assoziiert waren und durch einen Plasmaglukosewert von

Studie	Operationalisierung
	<p><54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL bestätigt wurden und die nicht als schwer einzustufen waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich werden Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und die Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf dargestellt. <p><u>Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien^a (ergänzend dargestellt)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Nacht (d. h. zwischen Schlafengehen und Aufwachen) auftretende nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (<54 mg/dL, siehe oben) • Zusätzlich werden Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und die Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf dargestellt. <p><u>Pankreatitis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine akute Pankreatitis wurde diagnostiziert, wenn zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ abdomineller Schmerz. Charakteristisch für akute Pankreatitis, in der Regel lokalisiert im Epigastrium, strahlt in circa der Hälfte der Fälle in den Rücken aus [143, 144], häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen. ○ Serum-Amylase und/oder Lipase ≥3 × oberer Normalwert. ○ Typische Auffälligkeiten einer akuten Pankreatitis in der Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). • Alle Verdachtsfälle einer akuten oder chronischen Pankreatitis wurden von einem unabhängigen Ärztekomitee adjudiziert. Das Komitee erhielt ebenso Daten zu schweren oder schwerwiegenden Abdominalschmerzen unbekannter Ursache, um diese Ereignisse hinsichtlich einer möglichen Pankreatitis oder anderen das Pankreas betreffende Erkrankungen zu untersuchen. <p><u>Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Analyse dieser Ereignisse wurden der High Level Term (HLT) Thyroid neoplasms malignant und der Preferred Term (PT) Thyroid C-cell hyperplasia verwendet. <p><u>Malignitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Analyse dieser Ereignisse wurden SMQ (standardisierte MedDRA Querys) verwendet: Malignant tumours SMQ narrow; Tumours of unspecified malignancy SMQ narrow. <p><u>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere kardiovaskuläre Ereignisse wurden von einem externen, von Lilly unabhängigen Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert. Sie umfassen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache; ○ Myokardinfarkt; ○ Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris; ○ Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz; ○ Koronarintervention (wie Koronararterien-Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention); ○ zerebrovaskuläre Ereignisse (einschließlich zerebrovaskulärer Insult, Schlaganfall und Transitorische ischämische Attacke; TIA).

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Häufigkeiten dieser Ereignisse wurden einzeln dargestellt und zusammengefasst als MACE-4 für folgende Ereignisse: Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache; Myokardinfarkt; Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris und Schlaganfall. <p><u>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Analyse dieser Ereignisse wurden SMQ und HLT verwendet: Arrhythmia-related investigations, signs, and symptoms SMQ broad and narrow; Supraventricular tachyarrhythmia SMQ broad and narrow; Tachyarrhythmia terms, nonspecific SMQ narrow; Ventricular tachyarrhythmia SMQ narrow; Conduction defects SMQ narrow; HLT Cardiac conduction disorders. <p><u>Überempfindlichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Analyse dieser Ereignisse wurden SMQ verwendet: Hypersensitivity SMQ narrow; Anaphylactic reactions SMQ narrow and algorithm (nur für unmittelbare Überempfindlichkeiten) terms; Angioedema SMQ narrow; Severe cutaneous adverse reactions SMQ narrow. Unterteilt wurde dies in: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit; ab Beginn der Gabe der Studienmedikation bis zu 24 Stunden nach Ende der Gabe der Studienmedikation; ○ Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit; mehr als 24 Stunden nach Ende der Gabe der Studienmedikation, aber vor der darauffolgenden Gabe der Studienmedikation. <p><u>Reaktionen an der Injektionsstelle</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktionen an der Injektionsstelle wurden auf einem separaten Prüfbogen erfasst. • Für die Analyse der Ereignisse dieses Endpunkts wurden zusätzlich die MedDRA High Level Terms „injection site reactions“, „administration site reactions NEC“ und „Infusion Site Reactions“ berücksichtigt. <p><u>Diabetische Retinopathien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • De novo Retinopathien oder Fortschreiten einer Retinopathie gemäß dilatierter Funduskopie. • Für die Analyse der Ereignisse dieses Endpunkts wurden die folgenden MedDRA PT berücksichtigt: Amaurosis; Amaurosis fugax; Arteriosclerotic retinopathy; Blindness; Blindness transient; Blindness unilateral; Choroidal neovascularization; Cystoid macular oedema; Detachment of macular retinal pigment epithelium; Detachment of retinal pigment epithelium; Diabetic blindness, Diabetic eye disease; Diabetic retinal oedema; Diabetic retinopathy; Diabetic uveitis; Diplopia; Exudative retinopathy; Eye laser surgery; Fundoscopy; Fundoscopy abnormal; Intraocular injection; Macular detachment; Macular oedema; Maculopathy; Noninfective chorioretinitis; Noninfective retinitis; Phacotrabeculectomy; Retinal aneurysm; Retinal arteriovenous malformation; Retinal artery embolism; Retinal artery occlusion; Retinal artery stenosis; Retinal collateral vessels; Retinal cryoablation; Retinal detachment; Retinal exudates; Retinal haemorrhage; Retinal laser coagulation; Retinal neovascularization; Retinal oedema; Retinal operation; Retinal thickening; Retinal vascular disorder; Retinal vascular occlusion; Retinal vein occlusion; Retinitis; Retinopathy; Retinopathy haemorrhagic; Retinopathy hypertensive; Retinopathy hyperviscosity; Retinopathy proliferative; Scintillating scotoma; Sudden visual loss; Venous stasis retinopathy; Vision blurred; Visual impairment; Visual acuity reduced; Visual acuity reduced transiently; Vitrectomy.

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="411 280 810 309"><u>Akute Erkrankungen der Gallenblase</u></p> <ul data-bbox="411 320 1315 383" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="411 320 1315 383">• Für die Analyse dieser Ereignisse wurden SMQ verwendet: Gallbladder-related disorders SMQ; Biliary tract disorders SMQ; Gallstone-related disorders SMQ. <p data-bbox="411 427 676 456"><u>Erkrankungen der Leber</u></p> <ul data-bbox="411 468 1390 680" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="411 468 1390 680">• Zur Auswertung dieser Ereignisse wurden SMQ verwendet: Liver-related investigations, signs, and symptoms SMQ broad and narrow; Cholestasis and jaundice of hepatic origin SMQ broad and narrow; Hepatitis non-infections SMQ broad and narrow; Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis, and other liver damage-related conditions SMQ narrow; Liver-related coagulation and bleeding disturbances SMQ narrow; Gallbladder-related disorders SMQ narrow; Biliary tract disorders SMQ narrow; Gallstone-related disorders SMQ narrow. <p data-bbox="411 725 807 754"><u>Schwere gastrointestinale Ereignisse</u></p> <ul data-bbox="411 766 1406 987" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="411 766 1406 860">• Zur Analyse dieser Ereignisse wurde die MedDRA SOC „Gastrointestinal disorders“ verwendet. Es wurden hierfür Ereignisse ausgewertet, die durch den Prüfarzt als schwer eingestuft wurden oder die Kriterien für ein schwerwiegendes Ereignis erfüllt hatten. <li data-bbox="411 871 1342 987">• Die folgenden PT nach MedDRA werden gesondert dargestellt: PT Diarrhö, PT Übelkeit, PT Erbrechen. Diesbezüglich erfolgt die Darstellung nach Schweregrad, Angaben zur Dauer der Ereignisse und zum Anteil der Patienten, bei denen diese Beschwerden wieder abgeklungen waren. <p data-bbox="411 1039 671 1068"><u>Akute renale Ereignisse</u></p> <ul data-bbox="411 1079 1374 1140" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="411 1079 1374 1140">• Für die Analyse dieser Ereignisse wurden SMQ verwendet: Acute renal failure SMQ narrow; Chronic kidney disease SMQ narrow. <p data-bbox="411 1189 1082 1218"><u>Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose</u></p> <ul data-bbox="411 1229 1374 1379" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="411 1229 1374 1379">• Für die Analyse dieser Ereignisse wurden PT nach MedDRA verwendet: Diabetic ketoacidosis; Ketoacidosis; Euglycaemic diabetic ketoacidosis; Ketonuria; Diabetic ketosis; Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma; Ketosis; Lactic acidosis; Urine ketone body present; Blood ketone body; Blood ketone body increased; Urine ketone body; Blood ketone body present. <p data-bbox="411 1429 863 1458"><u>Amputation / periphere Revaskularisation</u></p> <ul data-bbox="411 1469 1366 1529" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="411 1469 1366 1529">• Zur Erfassung dieser Ereignisse wurden PT nach MedDRA verwendet: Amputation; Peripheral revascularization. <p data-bbox="411 1579 1134 1608"><u>Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten</u></p> <ul data-bbox="411 1619 1390 1680" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="411 1619 1390 1680">• Für die Auswertung dieser Ereignisse wurden SMQ verwendet: Depression, excluding suicide and self-injury SMQ narrow; suicide/self-injury SMQ narrow. <p data-bbox="411 1729 564 1758"><u>Dehydrierung</u></p> <ul data-bbox="411 1769 1398 1798" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="411 1769 1398 1798">• Zur Auswertung dieser Ereignisse wurden SMQ verwendet: Dehydration SMQ narrow. <ul data-bbox="411 1883 1310 1966" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="411 1883 1310 1966">• Sofern zuvor nicht anders präspezifiziert, werden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad (Ereignisse jeglichen Schweregrads) und mit Schweregrad „schwer“ (Einstufung nach Maßgabe des

Studie	Operationalisierung
	<p>Prüfarztes) dargestellt. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Schweregrade „mild“ und „moderat“ werden im Anhang 4-G.3 dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Für verwendete statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.
	<p>a: Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Hypoglykämien entsprechend der Hinweise in der G-BA Beratung [122] bzw. Spruchpraxis des G-BA [91] operationalisiert.</p> <p>b: Da keine schweren Hypoglykämien auftraten (siehe Tabelle 4-67) erfolgt keine Angabe bzgl. Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie bzw. bzgl. Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf.</p> <p>CT: Computertomographie; dL: Deziliter; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); HLT: High Level Term; L: Liter; MACE: Schweres kardiovaskuläres; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; mmol: Millimol; MRT: Magnetresonanztomographie; PT: Preferred Term; NEC: Not elsewhere classified; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: Transitorische ischämische Attacke; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Schwere Hypoglykämien						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Nächtliche schwere Hypoglykämien						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere anhaltende Hyperglykämie						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Pankreatitis						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Malignitäten						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Überempfindlichkeit						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Reaktionen an der Injektionsstelle						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Diabetische Retinopathien						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Akute Erkrankungen der Gallenblase						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Erkrankungen der Leber						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere gastrointestinale Ereignisse						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Akute renale Ereignisse						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Amputation / periphere Revaskularisation						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Dehydrierung						
SURPASS-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Die Endpunkte wurden unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieser Endpunkte nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte zunächst als hoch eingestuft.

Die Ausnahme bilden die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse:

- Die Ereignisse Schwere Hypoglykämien und Nächtliche schwere Hypoglykämien wurden zwar unverblindet erhoben, allerdings war durch die Operationalisierung des Endpunkts eine objektive Bewertung möglich. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
- Das Ereignis Schwere anhaltende Hyperglykämie wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund der zugrundeliegenden ausschließlich objektiv interpretierbaren Blutzuckerwerte keinen ergebnisverzerrenden Einfluss. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
- Die Ereignisse Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien und Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien wurden zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund des gleichzeitig erhobenen ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes keinen ergebnisverzerrenden Einfluss. In Verbindung mit Hypoglykämie-spezifischen Symptomen ergibt sich durch die bestätigende Plasmaglukosemessung eine hohe Sicherheit. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
- Die Ereignisse Pankreatitis und Schwere kardiovaskuläre Ereignisse basieren auf von einem unabhängigen Ärztekomitee adjudizierten Ereignissen. Die Endpunkte wurden zwar unverblindet erhoben, allerdings ergeben sich durch diese verblindete Bewertung eine erhöhte Validität und ein niedriges Verzerrungspotenzial.
- Das Ereignis Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings war durch das Konsultieren eines Schilddrüsenpezialisten bzw. ggf. Endokrinologen eine objektive Bewertung möglich. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
- Das Ereignis Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund der zugrundeliegenden ausschließlich objektiv interpretierbaren EKGs keinen ergebnisverzerrenden Einfluss. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

- Das Ereignis Diabetische Retinopathien wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund der zugrundeliegenden objektiv interpretierbaren Funduskopie, die von einem qualifizierten Augenspezialisten vorgenommen wurde, keinen ergebnisverzerrenden Einfluss. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.
- Das Ereignis Amputation / periphere Revaskularisation wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings sind die der Auswertung zugrundeliegenden PTs „Amputation“ und „Peripheral revascularization“ verzerrungsfrei und objektiv dokumentierbar. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Schwere Hypoglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,0)	0/122 (0,0)	-	-	-
<i>Nächtliche schwere Hypoglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,0)	0/122 (0,0)	-	-	-
<i>Schwere anhaltende Hyperglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,0)	0/122 (0,0)	-	-	-
<i>Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL)</i>					
Patienten mit Ereignis	2/107 (1,87)	16/122 (13,11)	0,143 [0,034; 0,606] 0,0022	0,126 [0,028; 0,562] 0,0022	-0,112 [-0,178; -0,047] 0,0022

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
<i>Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)</i>					
Patienten mit Ereignis	6/107 (5,61)	40/122 (32,79)	0,171 [0,075; 0,387] <0,0001	0,122 [0,049; 0,301] <0,0001	-0,272 [-0,366; -0,178] <0,0001
<i>Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	10/122 (8,20)	0,114 [0,015; 0,876] 0,0116	0,106 [0,013; 0,840] 0,0116	-0,073 [-0,125; -0,021] 0,0116
<i>Pankreatitis</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,0)	0/122 (0,0)	-	-	-
<i>Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,0)	0/122 (0,0)	-	-	-
<i>Malignitäten – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	2/107 (1,87)	4/122 (3,28)	0,570 [0,107; 3,051] 0,6875	0,562 [0,101; 3,131] 0,6875	-0,014 [-0,055; 0,027] 0,6875
<i>Malignitäten – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	2/107 (1,87)	3/122 (2,46)	0,760 [0,129; 4,464] >0,9999	0,756 [0,124; 4,609] >0,9999	-0,006 [-0,043; 0,032] >0,9999
<i>Malignitäten – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	2/107 (1,87)	4/122 (3,28)	0,570 [0,107; 3,051] 0,6875	0,562 [0,101; 3,131] 0,6875	-0,014 [-0,055; 0,027] 0,6875
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	4/107 (3,74)	5/122 (4,10)	0,912 [0,251; 3,310] >0,9999	0,909 [0,238; 3,475] >0,9999	-0,004 [-0,054; 0,047] >0,9999
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	1/122 (0,82)	0,380 [0,016; 9,227] >0,9999	0,377 [0,015; 9,346] >0,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >0,9999
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	2/122 (1,64)	0,228 [0,011; 4,695] 0,5000	0,224 [0,011; 4,722] 0,5000	-0,016 [-0,039; 0,006] 0,5000

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit– alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	1/122 (0,82)	1,140 [0,072; 18,008] >0,9999	1,142 [0,071; 18,475] >0,9999	0,001 [-0,023; 0,025] >0,9999
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	1/122 (0,82)	1,140 [0,072; 18,008] >0,9999	1,142 [0,071; 18,475] >0,9999	0,001 [-0,023; 0,025] >0,9999
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	2/107 (1,87)	3/122 (2,46)	0,760 [0,129; 4,464] >0,9999	0,756 [0,124; 4,609] >0,9999	-0,006 [-0,043; 0,032] >0,9999
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Diabetische Retinopathien – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	1/122 (0,82)	1,140 [0,072; 18,008] >0,9999	1,142 [0,071; 18,475] >0,9999	0,001 [-0,023; 0,025] >0,9999

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
<i>Diabetische Retinopathien – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Diabetische Retinopathien – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	1/122 (0,82)	0,380 [0,016; 9,227] >0,9999	0,377 [0,015; 9,346] >0,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >0,9999
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Erkrankungen der Leber – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	3/107 (2,80)	6/122 (4,92)	0,570 [0,146; 2,224] 0,5078	0,558 [0,136; 2,286] 0,5078	-0,021 [-0,071; 0,028] 0,5078
<i>Erkrankungen der Leber – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	0/122 (0,00)	3,419 [0,141; 83,042] 0,4672	3,451 [0,139; 85,601] 0,4672	0,009 [-0,009; 0,028] 0,4672
<i>Erkrankungen der Leber – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	1/122 (0,82)	0,380 [0,016; 9,227] >0,9999	0,377 [0,015; 9,346] >0,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >0,9999
<i>Schwere gastrointestinale Ereignisse</i>					
Patienten mit Ereignis	2/107 (1,87)	1/122 (0,82)	2,280 [0,210; 24,797] 0,6002	2,305 [0,206; 25,781] 0,6002	0,010 [-0,020; 0,041] 0,6002
<i>Akute renale Ereignisse – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	2/107 (1,87)	3/122 (2,46)	0,760 [0,129; 4,464] >0,9999	0,756 [0,124; 4,609] >0,9999	-0,006 [-0,043; 0,032] >0,9999
<i>Akute renale Ereignisse – schwer</i>					

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
0/107 (0,00)	0/112 (0,00)	-	-	-	-
<i>Akute renale Ereignisse – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	1/122 (0,82)	0,380 [0,016; 9,227] >0,9999	0,377 [0,015; 9,346] >0,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >0,9999
<i>Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/112 (0,00)	-	-	-
<i>Amputation / periphere Revaskularisation</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/112 (0,00)	-	-	-
<i>Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	2/107 (1,87)	1/122 (0,82)	2,280 [0,210; 24,797] 0,6002	2,305 [0,206; 25,781] 0,6002	0,010 [-0,020; 0,041] 0,6002
<i>Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/112 (0,00)	-	-	-
<i>Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/112 (0,00)	-	-	-
<i>Dehydrierung – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	1/122 (0,82)	0,380 [0,016; 9,227] >0,9999	0,377 [0,015; 9,346] >0,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >0,9999
<i>Dehydrierung – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	1/122 (0,82)	0,380 [0,016; 9,227] >0,9999	0,377 [0,015; 9,346] >0,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >0,9999
<i>Dehydrierung – schwerwiegend</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	1/122 (0,82)	0,380 [0,016; 9,227] >0,9999	0,377 [0,015; 9,346] >0,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >0,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.					
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert.					
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Schwere kardiovaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin HR [95% KI] p-Wert ^a
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
SURPASS-4			
<i>Sicherheit</i>			
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache</i>			
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,9)	2/122 (1,6)	HR: 0,55 [0,05; 6,07] 0,626
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Myokardinfarkt</i>			
Patienten mit Ereignis	4/107 (3,7)	3/122 (2,5)	HR: 1,47 [0,33; 6,55] 0,617
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris</i>			
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,0)	2/122 (1,6)	HR: n.b.
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</i>			
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,0)	0/122 (0,0)	HR: n.b.
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Koronarintervention</i>			
Patienten mit Ereignis	5/107 (4,7)	4/122 (3,3)	HR: 1,39 [0,37; 5,16] 0,626
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Zerebrovaskuläre Ereignisse</i>			
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,0)	0/122 (0,0)	HR: n.b.

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin HR [95% KI] p-Wert ^a
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE-4</i>			
Patienten mit Ereignis	5/107 (4,7)	6/122 (4,9)	HR: 0,92 [0,28; 3,00] 0,886
<p>a: Hazard Ratio, zweiseitige Konfidenzintervalle und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>			

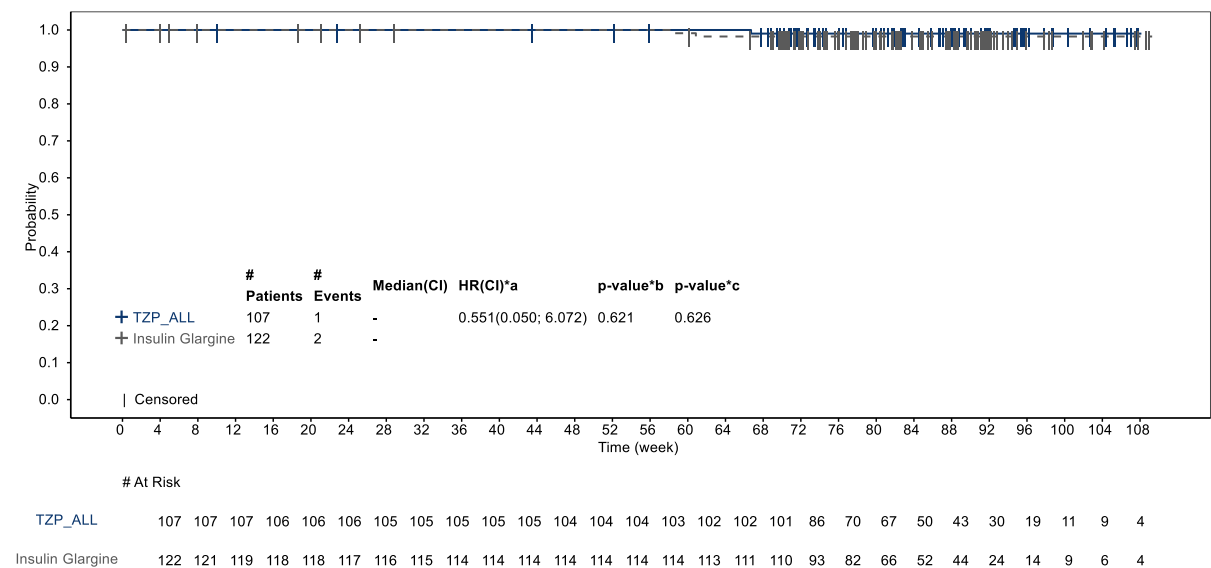


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache

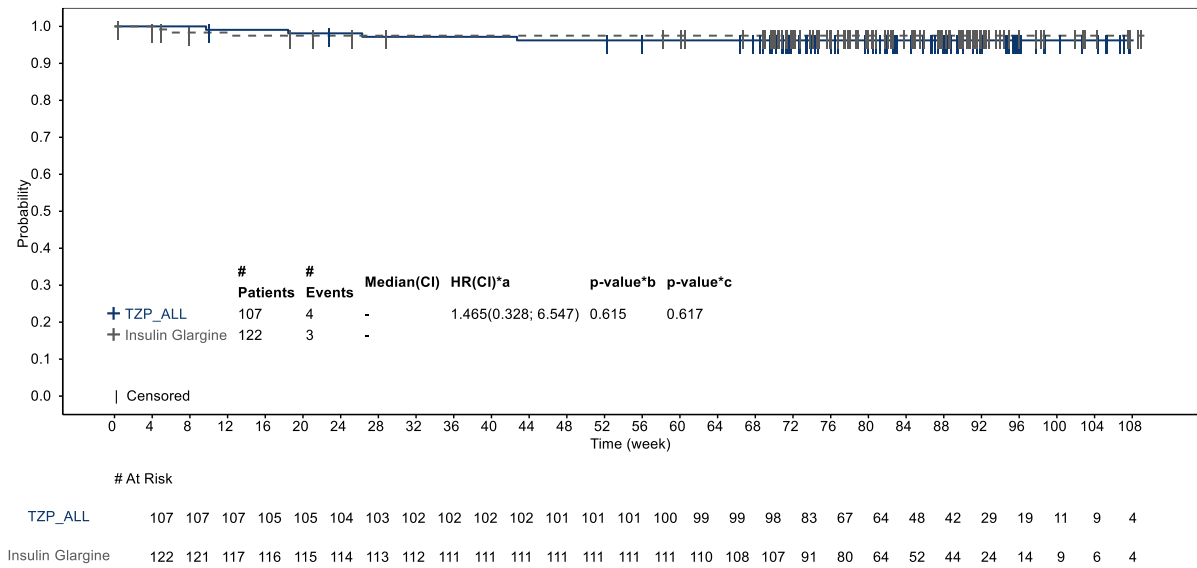


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Myokardinfarkt

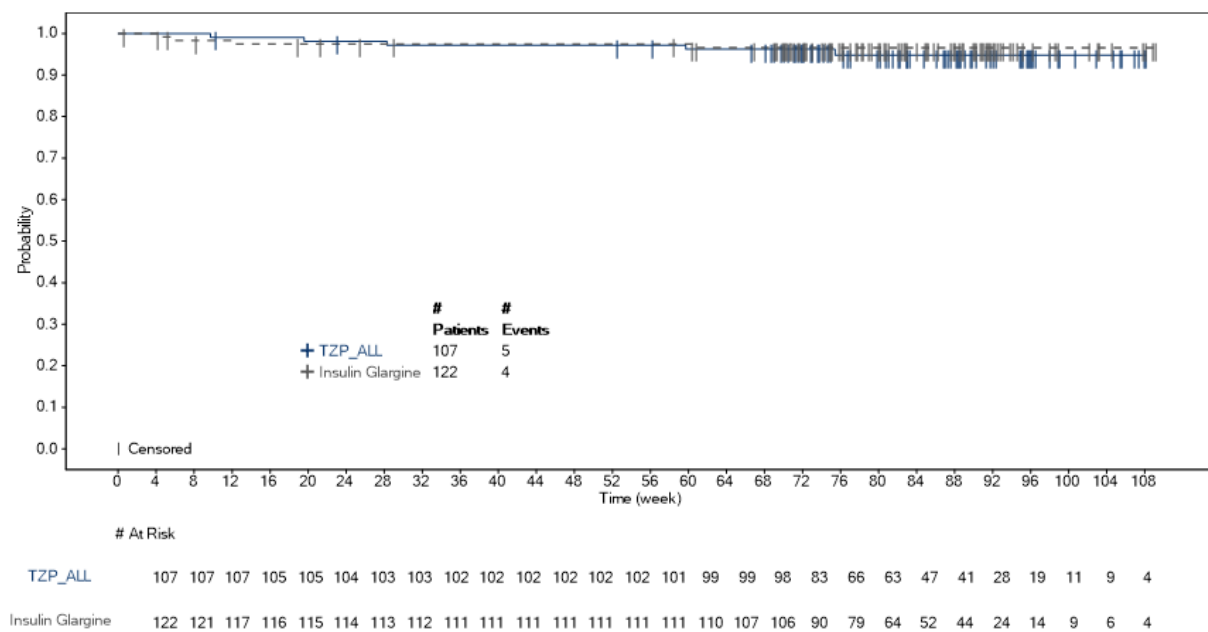


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Koronarintervention

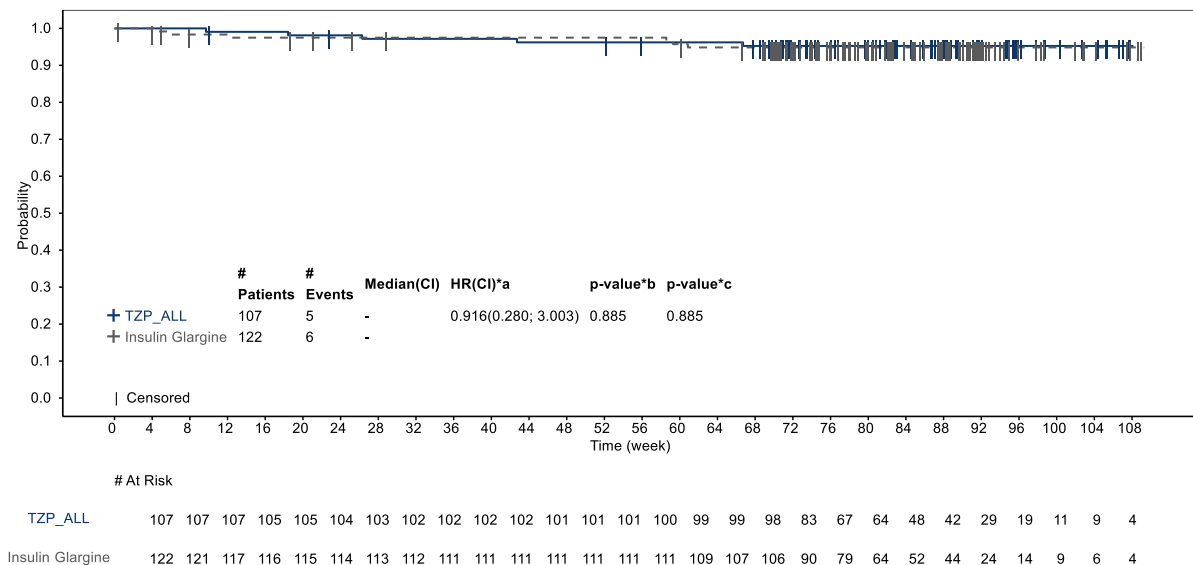


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot zum Endpunkt Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE-4

Tabelle 4-69: Anzahl (Anteil) der Patienten mit einer Hypoglykämie und Anzahl der Hypoglykämien im Zeitverlauf

Woche	Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL) (n (%); E)		Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL) (n (%); E)	
	Tirzepatid gepoolt N=107	Insulin glargin N=122	Tirzepatid gepoolt N=107	Insulin glargin N=122
Gesamt	N=107	N=122	N=107	N=122
	2 (1,87); 2	16 (13,11); 31	6 (5,61); 9	40 (32,79); 250
Baseline	N=107	N=122	N=107	N=122
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0
0-4	N=107	N=122	N=107	N=122
	1 (0,93); 1	0 (0,00); 0	1 (0,93); 1	3 (2,46); 3
4-8	N=107	N=119	N=107	N=119
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	1 (0,93); 1	4 (3,36); 6
8-12	N=107	N=118	N=107	N=118
	0 (0,00); 0	2 (1,69); 2	1 (0,93); 1	5 (4,24); 8
12-16	N=105	N=117	N=105	N=117
	0 (0,00); 0	2 (1,71); 2	1 (0,95); 2	7 (5,98); 9
16-20	N=103	N=117	N=103	N=117
	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	0 (0,00); 0	4 (3,42); 8

Woche	Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL) (n (%); E)		Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL) (n (%); E)	
	Tirzepatid gepoolt N=107	Insulin glargin N=122	Tirzepatid gepoolt N=107	Insulin glargin N=122
20-24	N=103	N=117	N=103	N=117
	0 (0,00); 0	2 (1,71); 2	0 (0,00); 0	5 (4,27); 7
24-32	N=103	N=115	N=103	N=115
	0 (0,00); 0	3 (2,61); 3	0 (0,00); 0	20 (17,39); 37
32-40	N=103	N=114	N=103	N=114
	0 (0,00); 0	2 (1,75); 3	1 (0,97); 1	10 (8,77); 30
40-52	N=103	N=113	N=103	N=113
	0 (0,00); 0	2 (1,77); 2	1 (0,97); 1	9 (7,96); 35
52-78	N=102	N=113	N=102	N=113
	1 (0,98); 1	8 (7,08); 14	1 (0,98); 2	21 (18,58); 93
>78	N= 55	N= 57	N= 55	N= 57
	0 (0,00); 0	1 (1,75); 2	0 (0,00); 0	3 (5,26); 11
0-52	N=107	N=122	N=107	N=122
	1 (0,93); 1	10 (8,20); 14	5 (4,67); 7	32 (26,23); 143
0-104	N=107	N=122	N=107	N=122
	1 (0,93); 1	16 (13,11); 30	5 (4,67); 7	40 (32,79); 246
Safety Follow-Up	N= 99	N=107	N= 99	N=107
	1 (1,01); 1	1 (0,93); 1	1 (1,01); 2	4 (3,74); 4

Es wurden nur Patienten mit einem vorhandenen Baseline-Wert und mindestens einem vorhandenem Post-Baselinewert der Respondervariable in die Analyse eingeschlossen.
Hypoglykämien, die innerhalb einer Stunde stattfanden, werden als einzelnes Ereignis betrachtet.
Ein Patient konnte mehrere Ereignisse haben.
dL: Deziliter; E: Anzahl der Ereignisse; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten mit Wert zu Baseline und post-Baseline-Wert zum jeweiligen Zeitpunkt; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Insulin glargin für die Endpunkte „Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL)“ (RR: 0,143 [0,034; 0,606]; p=0,0022), „Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL)“ (RR: 0,171 [0,075; 0,387]; p<0,0001) und „Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien“ (RR: 0,114 [0,015; 0,876]; p=0,0116). Das Risiko für nicht-schwere

symptomatische bestätigte Hypoglykämien konnte unter Tirzepatid somit um bis zu 89% gegenüber Insulin glargin reduziert werden.

Hinsichtlich des prädefinierten UE von besonderem Interesse „Schwere gastrointestinale Ereignisse“ (operationalisiert als MedDRA SOC „Gastrointestinal disorders“) zeigte sich in der Auswertung der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin (vollständige Darstellung der zur SOC gehörigen PTs siehe Anhang 4-G.1).

Aufgrund des Wirkmechanismus von Tirzepatid (siehe Modul 2) kommt gastrointestinalen Ereignissen eine besondere Bedeutung zu. Daher wurden die MedDRA Preferred Terms „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ gesondert dargestellt. Diesbezüglich zeigten sich für die Ereignisse (jeglichen Schweregrads) Diarrhö (RR: 5,131 [1,792; 14,689]; 0,0006), Übelkeit (RR: 8,361 [2,574; 27,157]; p<0,0001) und Erbrechen (RR: 5,701 [1,277; 25,443]; p=0,0143) statistisch signifikante Nachteile gegenüber Insulin glargin (siehe Tabelle 4-70). Diese im gepoolten Tirzepatid-Studienarm aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse waren allerdings überwiegend milden Schweregrads (siehe Tabelle 4-70 und Abbildung 13).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die MedDRA Preferred Terms „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
Sicherheit					
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	18/107 (16,82)	4/122 (3,28)	5,131 [1,792; 14,689] 0,0006	5,966 [1,951; 18,246] 0,0006	0,135 [0,058; 0,213] 0,0006
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	11/107 (10,28)	2/122 (1,64)	6,271 [1,422; 27,662] 0,0076	6,875 [1,488; 31,761] 0,0076	0,086 [0,025; 0,148] 0,0076
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	7/107 (6,54)	2/122 (1,64)	3,991 [0,847; 18,800] 0,0862	4,200 [0,853; 20,672] 0,0862	0,049 [-0,003; 0,101] 0,0862
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	0/122 (0,00)	3,419 [0,141; 83,042] 0,4672	3,451 [0,139; 85,601] 0,4672	0,009 [-0,009; 0,028] 0,4672

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	22/107 (20,56)	3/122 (2,46)	8,361 [2,574; 27,157] <0,0001	10,267 [2,977; 35,406] <0,0001	0,181 [0,100; 0,262] <0,0001
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	15/107 (14,02)	3/122 (2,46)	5,701 [1,696; 19,158] 0,0012	6,467 [1,818; 23,009] 0,0012	0,116 [0,044; 0,187] 0,0012
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	7/107 (6,54)	0/122 (0,00)	17,093 [0,988; 295,787] 0,0044	18,284 [1,032; 324,032] 0,0044	0,065 [0,019; 0,112] 0,0044
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	0/122 (0,00)	3,419 [0,141; 83,042] 0,4672	3,451 [0,139; 85,601] 0,4672	0,009 [-0,009; 0,028] 0,4672
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – alle Schweregrade</i>					
Patienten mit Ereignis	10/107 (9,35)	2/122 (1,64)	5,701 [1,277; 25,443] 0,0143	6,186 [1,324; 28,899] 0,0143	0,077 [0,017; 0,137] 0,0143
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	8/107 (7,48)	1/122 (0,82)	9,121 [1,160; 71,752] 0,0136	9,778 [1,202; 79,509] 0,0136	0,067 [0,014; 0,119] 0,0136
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	2/107 (1,87)	1/122 (0,82)	2,280 [0,210; 24,797] 0,6002	2,305 [0,206; 25,781] 0,6002	0,010 [-0,020; 0,041] 0,6002
<i>Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – schwer</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	0/122 (0,00)	3,419 [0,141; 83,042] 0,4672	3,451 [0,139; 85,601] 0,4672	0,009 [-0,009; 0,028] 0,4672
Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.					
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert.					
Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

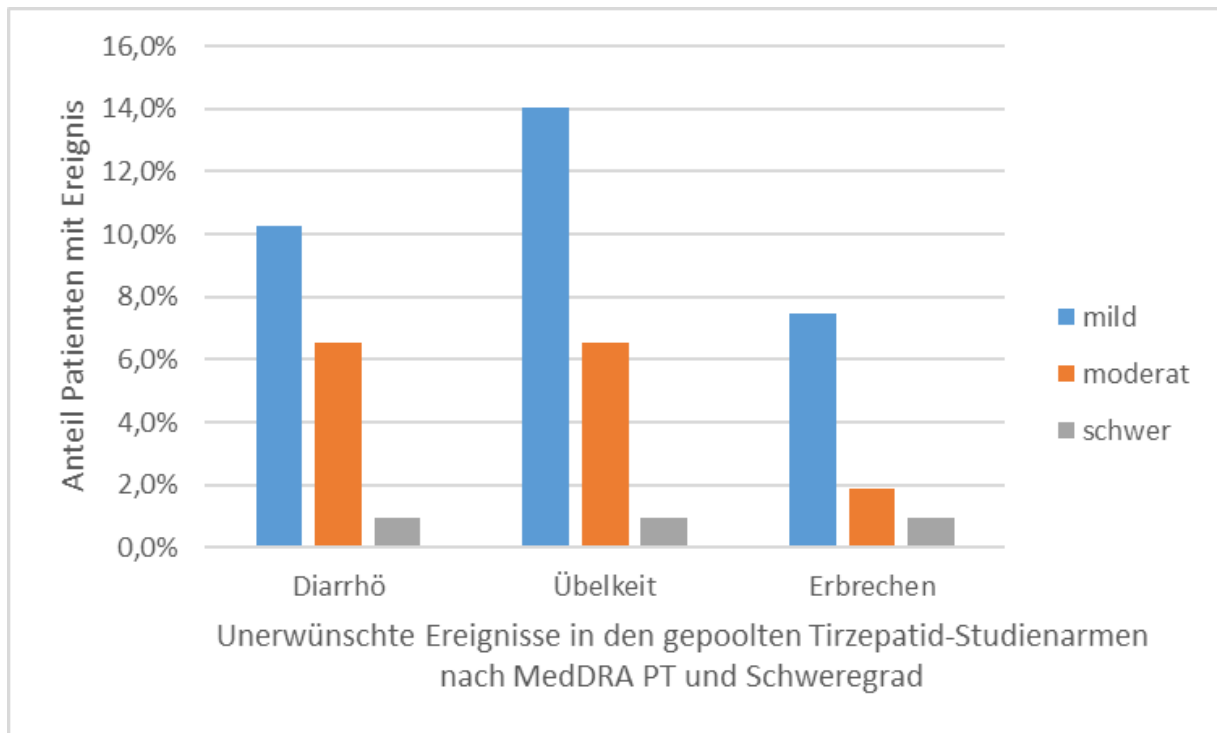


Abbildung 13: Schweregrade von Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen

Es ergaben sich keinerlei Auffälligkeiten bzw. keine signifikanten Unterschiede bezüglich schwerer oder schwerwiegender Ereignisse (siehe Tabelle 4-70), die diesbezüglichen Schwellenwerte der Verfahrensordnung für die Darstellung der PT nach MedDRA wurden nicht erreicht (siehe Anhang 4-G.1). Die gesondert dargestellten gastrointestinalen Ereignisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme bildeten sich bei 93,9% der Patienten wieder zurück (Übelkeit: 90,9%; Erbrechen: 90,9%; Diarrhö: 89,5%) und dauerten im Median 3 Tage an (Übelkeit: 3 Tage; Erbrechen: 2 Tage; Diarrhö: 5 Tage). Dabei ist die Dauer der aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse vor dem Hintergrund der chronischen Natur des T2DM und damit langfristigen Therapiedauer zu bewerten. Zudem zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf die in der Studie erhobenen patientenberichteten Endpunkte.

Für die ansonsten betrachteten UE von besonderem Interesse zeigte sich für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin. Insbesondere UE von besonderem Interesse schweren bzw. schwerwiegenden Schweregrads traten nur vereinzelt oder gar nicht auf.

Eine Auflistung aller unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT findet sich in Anhang 4-G.1. Bei der Auflistung sind die gemäß Verfahrensordnung zugrunde gelegten Schwellenwerte für die diesbezügliche Darstellung in Verbindung mit der tatsächlich geringen Ereigniszahl zu berücksichtigen.

Für die einzelnen Tirzepatid-Studienarme zeigten sich im Wesentlichen konsistente Ergebnisse (siehe Anhang 4-H).

4.3.1.3.11 Subgruppenanalysen

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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

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

4.3.1.3.11.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Tabelle 4-71: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Merkmal	Alter zu Baseline	Geschlecht	HbA_{1c}-Wert zu Baseline	BMI zu Baseline	Nierenfunktion	Diabetesdauer	OECD-Land
Endpunkt Operationalisierung							
Gesamtmortalität							
Anzahl der Todesfälle, erfasst im Rahmen der Erhebung der UE	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
HbA_{1c}-Wert							
Änderung des HbA _{1c} -Wertes zwischen Baseline und Woche 52	●	●	●	●	●	●	○
Körpergewicht							
Änderung des Körpergewichts zwischen Baseline und Woche 52	●	●	●	●	●	●	○
Renale Morbidität							
Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)	○	○	○	○	○	○	○
Kombinierter renaler Endpunkt	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS							
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	○	○	○	○	○	○	○
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	○	○	○	○	○	○	○

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

Merkmal	Alter zu Baseline	Geschlecht	HbA_{1c}-Wert zu Baseline	BMI zu Baseline	Nierenfunktion	Diabetesdauer	OECD-Land
Endpunkt Operationalisierung							
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	○	○	○	○	○	○	○
Jegliche unerwünschten Ereignisse							
Anteil der Patienten mit UE	●	●	○	●	●	○	○
Anteil der Patienten mit UE (schwer)	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit SUE	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit UE, die zu einer Hospitalisierung führten	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse							
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere Hypoglykämien	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere anhaltende Hyperglykämien	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL	○	○	○	○	○	○	○

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

Merkmal	Alter zu Baseline	Geschlecht	HbA_{1c}-Wert zu Baseline	BMI zu Baseline	Nierenfunktion	Diabetesdauer	OECD-Land
Endpunkt Operationalisierung							
Anteil der Patienten mit dem UE Pankreatitis	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Malignitäten	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Myokardinfarkt	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Koronarintervention	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a

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

Merkmal	Alter zu Baseline	Geschlecht	HbA_{1c}-Wert zu Baseline	BMI zu Baseline	Nierenfunktion	Diabetesdauer	OECD-Land
Operationalisierung							
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Zerebrovaskuläre Ereignisse	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE-4	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Reaktionen an der Injektionsstelle	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Diabetische Retinopathien	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Akute Erkrankungen der Gallenblase	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit UE Erkrankungen der Leber	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit UE Schwere gastrointestinale Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○

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

Merkmal	Alter zu Baseline	Geschlecht	HbA_{1c}-Wert zu Baseline	BMI zu Baseline	Nierenfunktion	Diabetesdauer	OECD-Land
Endpunkt Operationalisierung							
Anteil der Patienten mit dem UE Akute renale Ereignisse	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Amputation / periphere Revaskularisation	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit UE Dehydrierung	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. a: nicht durchgeführt, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren Details zu den verwendeten Trennpunkten siehe Abschnitt 4.2.5.5.2. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3. BMI: Body-Mass-Index; dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; mg: Milligramm; n.d.: Nicht durchgeführt; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-72 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

4.3.1.3.11.2 Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen

Tabelle 4-72: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für SURPASS-4 (Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Merkmal	Alter zu Baseline	Geschlecht	HbA_{1c}-Wert zu Baseline	BMI zu Baseline	Nierenfunktion	Diabetesdauer	OECD-Land
Endpunkt Operationalisierung							
Gesamtmortalität							
Anzahl der Todesfälle, erfasst im Rahmen der Erhebung der UE	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
HbA_{1c}-Wert							
Änderung des HbA _{1c} -Wertes zwischen Baseline und Woche 52 ^b	0,6618	0,7460	0,5112	0,4168	0,6469	0,5454	0,0735
Körpergewicht							
Änderung des Körpergewichts zwischen Baseline und Woche 52	0,4491	0,8800	0,8708	0,7572	0,3613	0,9855	0,5826
Renale Morbidität							
Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)	0,7662	0,0525	0,0801	0,9489	0,9881	0,1765	0,4783
Kombinierter renaler Endpunkt	0,2357	0,7347	0,9060	0,3917	0,7444	0,8397	0,5899

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

Merkmal	Alter zu Baseline	Geschlecht	HbA_{1c}-Wert zu Baseline	BMI zu Baseline	Nierenfunktion	Diabetesdauer	OECD-Land
Endpunkt Operationalisierung							
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS							
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	0,8471	0,1673	0,0152	0,2053	0,3614	0,2662	0,4934
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	0,8471	0,1673	0,0152	0,2053	0,3614	0,2662	0,4934
Anteil Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben	0,8662	0,2370	0,0835	0,2480	0,6879	0,1301	0,5799
Jegliche unerwünschten Ereignisse							
Anteil der Patienten mit UE	0,9739	0,4401	0,2939	0,1188	0,7040	0,7010	0,0542
Anteil der Patienten mit UE (schwer)	0,6357	0,4877	0,5095	0,6282	0,7817	0,4646	0,4587
Anteil der Patienten mit SUE	0,7788	0,3866	0,1765	0,6008	0,6495	0,4313	0,9350
Anteil der Patienten mit UE, die zu einer Hospitalisierung führten	0,9674	0,4047	0,0896	0,5850	0,9424	0,3473	0,8206
Anteil der Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0,5192	0,1529	0,3207	0,2727	0,2704	0,8563	0,4345
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse							
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere Hypoglykämien	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere anhaltende Hyperglykämien	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a

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

Merkmal	Alter zu Baseline	Geschlecht	HbA_{1c}-Wert zu Baseline	BMI zu Baseline	Nierenfunktion	Diabetesdauer	OECD-Land
Endpunkt Operationalisierung							
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien <54 mg/dL	0,4753	0,6231	0,5418	0,5466	0,2491	0,6627	0,2342
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL	0,6611	0,3016	0,8583	0,3201	0,0146	0,4864	0,1230
Anteil der Patienten mit dem UE Pankreatitis	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Malignitäten	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Myokardinfarkt	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Koronarintervention	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a

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

Merkmal	Alter zu Baseline	Geschlecht	HbA_{1c}-Wert zu Baseline	BMI zu Baseline	Nierenfunktion	Diabetesdauer	OECD-Land
Endpunkt Operationalisierung							
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – Zerebrovaskuläre Ereignisse	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere kardiovaskuläre Ereignisse – MACE-4	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Reaktionen an der Injektionsstelle	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Diabetische Retinopathien	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Akute Erkrankungen der Gallenblase	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit UE Erkrankungen der Leber	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit UE Schwere gastrointestinale Ereignisse	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Akute renale Ereignisse“	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a

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

Merkmal	Alter zu Baseline	Geschlecht	HbA_{1c}-Wert zu Baseline	BMI zu Baseline	Nierenfunktion	Diabetesdauer	OECD-Land
Endpunkt Operationalisierung							
Anteil der Patienten mit dem UE Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Amputation / periphere Revaskularisation	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit dem UE Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Anteil der Patienten mit UE Dehydrierung	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
<p>a: nicht durchgeführt, da in einer der Subgruppen weniger als zehn Patienten bzw. weniger als zehn Ereignisse in jeder Subgruppe des Subgruppenmerkmals enthalten waren. b: Entsprechend der a priori geplanten Analyse wird für das vorliegende Dossier die Auswertung zum Zeitpunkt Woche 52 als Hauptanalyse angesehen. Die Berechnung der Subgruppenanalysen erfolgte entsprechend basierend auf diesem Zeitpunkt. Details zu den verwendeten Trennpunkten siehe Abschnitt 4.2.5.5.2. Statistisch signifikante p-Werte der Interaktion (p<0,05) sind fett hervorgehoben. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3. BMI: Body-Mass-Index; dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; mg: Milligramm; n.d.: Nicht durchgeführt; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

4.3.1.3.11.3 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion

Für Subgruppenmerkmale mit einem p-Wert des Interaktionstests $<0,05$ werden die detaillierten Ergebnisse in den nachfolgenden Absätzen beschrieben. Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen mit einem p-Wert des Interaktionstests $\geq 0,05$ sind tabellarisch im Anhang 4-G.2 dargestellt.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.11.3.1 Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit Verbesserung) nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
<i>Morbidität</i>					
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um ≥ 7 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
HbA _{1c} -Wert zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0152		
$\leq 8,5\%$	29/56 (51,79)	22/78 (28,21)	1,836 [1,188; 2,837] 0,0069	2,734 [1,331; 5,615] 0,0069	0,236 [0,071; 0,400] 0,0069
$> 8,5\%$	14/51 (27,45)	16/44 (36,36)	0,755 [0,417; 1,366] 0,3830	0,662 [0,278; 1,579] 0,3830	-0,089 [-0,277; 0,099] 0,3830
<i>Gesundheitszustand – Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung um ≥ 10 Punkte auf der EQ-5D VAS erreicht haben.</i>					
HbA _{1c} -Wert zu Baseline			Interaktions p-Wert: 0,0152		
$\leq 8,5\%$	29/56 (51,79)	22/78 (28,21)	1,836 [1,188; 2,837] 0,0069	2,734 [1,331; 5,615] 0,0069	0,236 [0,071; 0,400] 0,0069
$> 8,5\%$	14/51 (27,45)	16/44 (36,36)	0,755 [0,417; 1,366] 0,3830	0,662 [0,278; 1,579] 0,3830	-0,089 [-0,277; 0,099] 0,3830

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
<p>Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescuetherapie oder Behandlungsabbruch.</p> <p>a: Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test.</p> <p>Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

4.3.1.3.11.3.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL nach Subgruppen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set; Vergleich der gepoolten Tirzepatid-Studienarme mit Insulin glargin)

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
Sicherheit					
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Anteil der Patienten mit dem UE Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dL</i>					
Nierenfunktion			Interaktions p-Wert: 0,0146		
eGFR <60 mL/min/1,73m ² versus	3/14 (21,43)	3/14 (21,43)	1,000 [0,242; 4,131] >0,9999	1,000 [0,164; 6,082] >0,9999	0,000 [-0,304; 0,304] >0,9999
eGFR ≥60 mL/min/1,73m ²	3/93 (3,23)	37/108 (34,26)	0,094 [0,030; 0,295] <0,0001	0,064 [0,019; 0,216] <0,0001	-0,310 [-0,407; -0,214] <0,0001
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher’s Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.5.3.					
dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; mL: Milliliter; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					

4.3.1.3.11.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS ergab sich für den Anteil der Patienten mit Verbesserung um 7 und 10 Punkte eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal HbA_{1c}-Wert zu Baseline. Für die Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert zu Baseline $\leq 8,5\%$ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin glargin, für die Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert zu Baseline $> 8,5\%$ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektschätzer der Subgruppe HbA_{1c}-Wert zu Baseline $\leq 8,5\%$ waren konsistent zu denjenigen der Gesamtpopulation, die Effektschätzer der Subgruppe mit HbA_{1c}-Wert zu Baseline $> 8,5\%$ nicht, jedoch überlappen die Konfidenzintervalle zwischen den Subgruppen. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktion ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Subgruppenmerkmal HbA_{1c}-Wert zu Baseline einen relevanten Effekt auf den Endpunkt Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS hat.

Für den Endpunkt Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤ 70 mg/dL ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Nierenfunktion. Für die Patienten mit einem eGFR-Wert zu Baseline ≥ 60 mL/min/1,73m² zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die gepoolten Tirzepatid-Studienarme gegenüber Insulin glargin, für die Patienten mit einem eGFR-Wert zu Baseline < 60 mL/min/1,73m² ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektschätzer der Subgruppe ≥ 60 mL/min/1,73m² waren konsistent zu denjenigen der Gesamtpopulation, die Effektschätzer der Subgruppe mit < 60 mL/min/1,73m² nicht, jedoch überlappen die Konfidenzintervalle zwischen den Subgruppen. Zudem ist die deutlich geringere Subgruppengröße der Subgruppe eGFR-Wert zu Baseline < 60 mL/min/1,73m² bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Eine biologische/medizinische Rationale für eine tatsächliche Effektmodifikation hinsichtlich der beschriebenen statistischen Interaktion ist nicht vorhanden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Subgruppenmerkmal eGFR-Wert zu Baseline einen relevanten Effekt auf den Endpunkte Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ≤ 70 mg/dL hat.

Insgesamt lag die Anzahl der statistisch signifikanten Interaktionen bezogen auf die Gesamtzahl der Subgruppenanalysen im Bereich des zufällig Erwartbaren. Biologische/medizinische Rationale für die wenigen statistisch signifikanten Interaktionen sind nicht vorhanden. Zudem ergaben sich keine Interaktionen für das gleiche Merkmal über eine relevante Anzahl von Endpunkten hinweg. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf der Gesamtpopulation.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

SURPASS-4

- Studienbericht [22]
- Publikation [15, 132, 133, 137–139]
- Studienregistereinträge [132–136]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Studie SURPASS-4 zum Nachweis des Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber der zVT herangezogen. Bei der Studie SURPASS-4 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, multinationale, offene Studie der Phase 3 mit vier parallelen Behandlungsarmen (Tirzepatid 5 mg/Woche, Tirzepatid 10 mg/Woche, Tirzepatid 15 mg/Woche und Insulin glargin (U100) einmal/Tag) und einer Behandlungsdauer von bis zu 104 Wochen. Die Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Tirzepatid mit Insulin glargin (U100) zu vergleichen. In die Studie wurden Erwachsene mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen, bei denen trotz Behandlung mit mindestens einem bis maximal drei OAD (inkl. Metformin, SGLT 2-Hemmer und/oder SU) keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht werden konnte. Die Patienten mussten seit mindestens drei Monaten vor Visite 1 mit einer stabilen OAD-Dosis behandelt worden sein (zur weiteren Beschreibung: siehe Abschnitt 4.3.1.2).

Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Patientenpopulation umfasst Patienten, die mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln vorbehandelt sind und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht. Die Patienten der Studie SURPASS-4 waren mit einem bis maximal drei OAD (Metformin; SGLT 2-Hemmer, SU) vortherapiert. Diese Vortherapie mit OAD wurde in der Studie fortgesetzt. Die zVT für das Teilanwendungsgebiet c2 umfasst Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid.

Um einen Vergleich gemäß der Fragestellung des Teilanwendungsgebiets c2 (siehe Abschnitt 4.2.1) darzustellen, wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-4 selektiert, die mit Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Dapagliflozin vorbehandelt war. Die resultierenden Studienarme sind Tirzepatid + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin vs. Insulin glargin + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin. Die Ergebnisse der Teilpopulation waren konsistent zu denjenigen der Gesamtpopulation der Studie SURPASS-4 [22].

Die in die Studie SURPASS-4 eingeschlossene Patientenpopulation wies eine unzureichende Blutzuckerkontrolle im Sinne des Anwendungsgebiets auf. Die unzureichende Blutzuckerkontrolle war in der Studie SURPASS-4 definiert als HbA_{1c}-Wert zwischen 7,5% und 10,5% (beide inklusive). Der mittlere HbA_{1c}-Wert der in die Studie eingeschlossenen Patienten (für das Teilanwendungsgebiet relevante Teilpopulation) betrug 8,54% (Tirzepatid

gepoolt) bzw. 8,28% (Insulin glargin). Der mittlere Serumglukose-Wert (nüchtern) der eingeschlossenen Patienten lag bei 158,6 mg/dL (Tirzepatid gepoolt) bzw. 154,4 mg/dL (Insulin glargin).

Die für dieses Teilanwendungsgebiet vom G-BA festgelegte zVT sowie entsprechende Vorgaben hinsichtlich der Begleittherapie zur Behandlung Diabetes-assoziiertes Komorbiditäten wurden adäquat umgesetzt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5). Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der Good Clinical Practice.

Gemäß Verfahrensordnung des G-BA [18] handelt es sich um Evidenz der Stufe 1b. Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Großteil der betrachteten Endpunkte weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf (siehe Anhang 4-F).

Alle im betrachteten Anwendungsgebiet berücksichtigten Endpunkte sind valide und patientenrelevant (ausgenommen Unerwünschte Ereignisse; siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4) und wurden adäquat operationalisiert.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11).

Es liegen weiterhin keine Hinweise vor, dass die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6).

In der Gesamtsicht bietet die Studie SURPASS-4 eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und eine hohe Validität der Endpunkte, die für die Ableitung des Zusatznutzens relevant sind. Die statistisch signifikanten Ergebnisse ergeben Hinweise auf einen Zusatznutzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-86 fasst die Ergebnisse der Studie SURPASS-4 (Teilpopulation mit für das Teilanwendungsgebiet c2 relevanten Patienten, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1) sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin zusammen.

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie SURPASS-4

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer: [95% KI] p-Wert	
SURPASS-4		
Mortalität		
Gesamtüberleben	RR: 0,855 [0,196; 3,735] >0,9999	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Morbidität		
HbA_{1c}-Wert		
Änderung des HbA _{1c} -Wertes zu Woche 52 (%)	Differenz: -0,88 [-1,13; -0,63] <0,0001 Hedges' g: -0,96 [-1,24; -0,67]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Anteil der Patienten mit HbA _{1c} -Wert ≤6,5% zu Woche 52	RR: 1,55 [1,21; 1,99] <0,001	

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer: [95% KI] p-Wert	
SURPASS-4		
Anteil der Patienten mit HbA _{1c} -Wert <5,7% zu Woche 52	RR: 6,47 [2,86; 14,67] <0,001	
Körpergewicht		
Änderung des Körpergewichts zu Woche 52 (kg)	Differenz: -10,92 [-12,76; -9,08] <0,0001 Hedges' g: -1,65 [-1,97; -1,34]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um 5% zu Woche 52	RR: 6,03 [3,57; 10,19] <0,001	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um 10% zu Woche 52	RR: 26,61 [6,64; 106,61] <0,001	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um 15% zu Woche 52	n.b. 26% vs. 0%	
Renale Morbidität		
Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)	Differenz: 2,73 [0,76; 4,70] 0,0070	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Kombinierter renaler Endpunkt ^d	HR: 0,99 [0,44; 2,24] 0,9777	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS		
Anteil der Patienten, die bis Woche 52 eine Verbesserung auf der EQ-5D VAS erreicht haben		Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Verbesserung um ≥ 7 Punkte	RR: 1,290 [0,908; 1,832] 0,1678	
Verbesserung um ≥ 10 Punkte	RR: 1,290 [0,908; 1,832]	

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer: [95% KI] p-Wert	
SURPASS-4		
Verbesserung um ≥ 15 Punkte	0,1678 RR: 1,368 [0,802; 2,333] 0,3133	
Sicherheit		
Jegliche unerwünschte Ereignisse		
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR: 1,292 [0,679; 2,460] 0,4514	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 1,080 [0,599; 1,949] 0,8581	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
UE, die zu einer Hospitalisierung führten	RR: 1,069 [0,555; 2,057] 0,8492	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	RR: 1,140 [0,413; 3,146] >0,9999	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^a		
Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL)	RR: 0,143 [0,034; 0,606] 0,0022	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dL)	RR: 0,171 [0,075; 0,387] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ^b	RR: 0,114 [0,015; 0,876] 0,0116	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.
Gesondert dargestellte MedDRA Preferred Terms ^c		
Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade	RR: 5,131 [1,792; 14,689] 0,0006	Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer: [95% KI] p-Wert	
SURPASS-4		
Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade	RR: 8,361 [2,574; 27,157] <0,0001	
Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – alle Schweregrade	RR: 5,701 [1,277; 25,443] 0,0143	
<p>a: Zur besseren Lesbarkeit werden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt.</p> <p>b: Ergänzend dargestellt.</p> <p>c: Aufgrund des Wirkmechanismus von Tirzepatid (siehe Modul 2) kommt gastrointestinalen Ereignissen eine besondere Bedeutung zu. Daher wurden die MedDRA Preferred Terms „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ gesondert dargestellt. Weitere Details zur Aufteilung nach Schweregraden siehe Abschnitt 4.3.1.3.10.</p> <p>d: Neuauftreten einer Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline oder Renaler Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR < 15 oder Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse)</p> <p>dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; n.b.: Nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

In Tabelle 4-87 werden die statistisch signifikanten Ergebnisse der Studie SURPASS-4 (Teilpopulation mit für das Teilanwendungsgebiet c2 relevanten Patienten, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1) inklusive Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zusammenfassend gegenübergestellt.

Tabelle 4-87: Zusammenfassung und Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studie SURPASS-4

Zusatznutzen für Tirzepatid nach Endpunkt	Geringerer Nutzen für Tirzepatid nach Endpunkt
Mortalität	
-	-
Morbidität	
Endpunkt: HbA _{1c} -Wert <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HbA_{1c}-Wertes zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert $\leq 6,5^a$ • Anteil der Patienten mit HbA_{1c}-Wert $< 5,7^a$ Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis	-

Zusatznutzen für Tirzepatid nach Endpunkt	Geringerer Nutzen für Tirzepatid nach Endpunkt
<p>Endpunkt: Körpergewicht</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Körpergewichts zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um $\geq 5\%$^a • Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um $\geq 10\%$^a • Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um $\geq 15\%$^a <p>Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	-
<p>Endpunkt: Renale Morbidität - Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope)</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	-
Sicherheit	
Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
<p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dL) • Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dL) • Nächtliche nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien^a <p>Ausmaß des Zusatznutzens: Beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	-
-	<p><i>Gesondert dargestellte MedDRA Preferred Terms</i></p> <p>Endpunkt: Gastrointestinale Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö – alle Schweregrade • Übelkeit – alle Schweregrade • Erbrechen – alle Schweregrade <p>Ausmaß des Zusatznutzens: geringerer Nutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
<p>a: Ergänzend dargestellt. dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c} (Glykosyliertes Hämoglobin); mg: Milligramm</p>	

Mortalität

Es zeigte sich in der Studie SURPASS-4 kein statistisch signifikanter Unterschied (2,80% vs. 3,28%) zwischen Tirzepatid und Insulin glargin hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität.

Allerdings war die Studie nicht für die Erfassung eines Mortalitätsunterschieds zwischen den Studienarmen ausgelegt. Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität ist ein Zusatznutzen für Tirzepatid gegenüber Insulin glargin nicht belegt.

Morbidität

HbA_{1c}-Wert

Es zeigten sich in der Studie SURPASS-4 statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes sowie des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert <5,7% bzw. ≤6,5% erreicht haben. Der Anteil Patienten, die nach 52 Wochen unter Tirzepatid einen HbA_{1c}-Wert unterhalb der diagnostischen Schwelle (<6,5%) bzw. im normoglykämischen (<5,7%) Bereich erreichen konnten war gegenüber Insulin glargin deutlich erhöht (66,3% vs. 42,1% bzw. 33,7% vs. 5,6%) – und dies bei einem deutlich und statistisch signifikant reduzierten Hypoglykämierisiko (siehe nachfolgend).

Der HbA_{1c}-Wert ist als patientenrelevant einzustufen, weil er das Mortalitätsrisiko sowie das Risiko für Diabetes-Folgeerkrankungen wie makro- und mikrovaskuläre Komplikationen maßgeblich beeinflusst. Entsprechend wird der HbA_{1c}-Wert als eine der wichtigsten Zielgrößen in den nationalen und internationalen Leitlinien angesehen und in Zulassungsstudien als primärer Endpunkt für den Wirksamkeitsnachweis neuer Antidiabetika von der EMA anerkannt. Das Erreichen einer guten Blutzuckereinstellung hat für die Menschen mit T2DM eine zudem große psychologische und emotionale Bedeutung. Das BfArM sieht den medizinischen Nutzen von digitalen Gesundheitsanwendungen bereits bei einer HbA_{1c}-Reduktion von 0,5%-Punkten.

Der HbA_{1c}-Wert dient auch der Bewertung des Therapieerfolgs: Wird der HbA_{1c}-Zielwert nicht erreicht, soll die Therapiestrategie intensiviert und die antidiabetische Medikation geändert werden.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts HbA_{1c} wird noch erhöht, wenn eine effektive glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere von Hypoglykämien, erreicht werden kann. Moderne Antidiabetika wie z. B. GLP-1-Rezeptoragonisten erfüllen diese Anforderungen, in dem sie den Blutzucker effektiv senken und dabei keine substanzeigenen Hypoglykämien verursachen (weitere Angaben zur Patientenrelevanz des Endpunkts HbA_{1c}-Wert siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2).

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes stellen die in der Studie SURPASS-4 unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für

den Endpunkt HbA_{1c}-Wert ergibt sich daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Körpergewicht

In der Studie SURPASS-4 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts. Die mit Tirzepatid behandelten Patienten konnten zu Woche 52 gegenüber Patienten, die Insulin glargin erhielten, deutlich häufiger klinisch relevante Reduktionen ihres Körpergewichts in Höhe von 5% (72,0% vs. 11,9%), 10% (48,0% vs. 1,8%) oder sogar 15% (26,0% vs. 0,0%) erzielen (jeweils Anteil Patienten Tirzepatid vs. Insulin glargin) – und dies unter Berücksichtigung der hier betrachteten Therapiesituation mit insulinpflichtigen Patienten, bei denen in der Regel eine Gewichtszunahme zu erwarten ist.

Das Körpergewicht bzw. dessen Reduktion stellt einen patientenrelevanten Endpunkt bei der Nutzenbewertung in der Indikation T2DM dar. Adipositas per se ist eine eigenständige chronische Erkrankung, die mit eingeschränkter Lebensqualität und erhöhten Risiken für Folge- und Begleiterkrankungen einhergeht. Im DMP für T2DM wird für Patienten mit Übergewicht eine Gewichtsreduktion zur Verbesserung der Glukosekontrolle und Senkung von kardiovaskulären Risiken empfohlen. Bei der Wahl der medikamentösen Therapie des T2DM sollen entsprechende Wirkstoffe bevorzugt werden.

Eine Gewichtsreduktion bei Menschen mit T2DM und Übergewicht bzw. Adipositas verbessert die Blutzuckereinstellung, senkt die Gesamtmortalität und das Risiko für makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen sowie für nahezu alle Diabetes-bezogenen Komorbiditäten inkl. maligner Erkrankungen. Zudem kann eine Gewichtsreduktion prinzipiell zu einer Remission des Diabetes führen. Des Weiteren steigert eine Gewichtsreduktion die durch die Grunderkrankung eingeschränkte Lebensqualität der Betroffenen und verbessert die Therapieadhärenz. Dies kann zu einer besseren Erreichung der Therapieziele bei Patienten mit T2DM beitragen. Insbesondere eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% ist mit den oben genannten positiven Auswirkungen assoziiert. Dementsprechend erachtet das BfArM die Gewichtsreduktion als patientenrelevant (weitere Angaben zur Patientenrelevanz des Endpunkts Körpergewicht siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2).

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Reduktion des Körpergewichts stellen die in der Studie SURPASS-4 unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Körpergewicht ergibt sich daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Renale Morbidität

Unter Tirzepatid zeigte sich in der Studie SURPASS-4 gegenüber Insulin glargin ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der renalen Morbidität, gemessen mittels der Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope). Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen Endpunkts (Neuaufreten einer Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline oder Renaler Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR < 15 oder Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse)) zeigte sich in der Auswertung der gepoolten Tirzepatid-Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin (10,3% vs. 9,8%).

Die diabetische Nephropathie ist eine schwerwiegende Komplikation bei Menschen mit T2DM und mit weiteren Folgen für das kardiovaskuläre System und andere Organsysteme verbunden. Im Verlauf der Erkrankungen kann es zu einer Veränderung der Ausscheidung von Eiweiß im Urin und zu einer Reduktion der Nierenfunktion kommen. Eine verminderte Nierenfunktion ist erkennbar an einer Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). Zudem können sich mit Diabetes assoziierte Begleiterkrankungen wie zum Beispiel arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen entwickeln und verstärken

Patienten mit Diabetes, die von einer Nierenschädigung betroffen sind, haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Laut NVL besteht daher eines der Ziele der Therapie des T2DM aus der Vermeidung von Folgeschäden, darunter auch der Erhalt der Nierenfunktion. Mindestens einmal im Jahr sollten bei Menschen mit Diabetes die eGFR sowie die Albuminurie bestimmt werden.

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Verbesserung der renalen Morbidität stellen die in der Studie SURPASS-4 unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Renale Morbidität ergibt sich daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Die morbiditätsbezogenen Vorteile von Tirzepatid spiegelten sich zudem in numerischen Vorteilen hinsichtlich des Anteils Patienten wider, die eine klinisch relevante Verbesserung bei patientenberichteten Endpunkten (Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens (APPADL); Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung (IW-SP); Therapiezufriedenheit (DTSQ)) erreicht haben.

Sicherheit

Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien

In der Studie SURPASS-4 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich nicht schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL) sowie hinsichtlich nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien. Schwere Hypoglykämien traten nicht auf. Das Risiko für nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien konnte somit, je nach Operationalisierung (Blutzucker <54 mg/dL: 1,87% vs. 13,11%; RR: 0,143 [0,034; 0,606]; p=0,0022 / Blutzucker ≤70 mg/dL: 5,61% vs. 32,79%; RR: 0,171 [0,075; 0,387]; p<0,0001 / nächtlich: 0,93% vs. 8,20%; RR: 0,114 [0,015; 0,876]; p=0,011), unter Tirzepatid gegenüber Insulin lispro um bis zu 89% reduziert werden.

Speziell Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für posthypoglykämische kardiovaskuläre Episoden wie Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom [6]. Daher sollen laut aktuellen Praxisleitlinien Hypoglykämien bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung unbedingt vermieden werden [7]. Nachweislich haben Hypoglykämien einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit T2DM [8–11]. Die Angst vor Hypoglykämien beeinträchtigt das Sozialleben der Patienten und kann negative Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben [12].

Vor dem Hintergrund der Bedeutung der Vermeidung von Hypoglykämien stellen die in der Studie SURPASS-4 unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse bezüglich nicht schwerer Hypoglykämien im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für die Endpunkte Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL) sowie Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ergibt sich daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Gastrointestinale Ereignisse (hier: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)

Weiterhin zeigten sich, erwartungsgemäß aufgrund des Wirkmechanismus von Tirzepatid, statistisch signifikante Nachteile gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der für die vorliegende Nutzenbewertung gesondert dargestellten gastrointestinalen Ereignisse (MedDRA Preferred Terms) Diarrhö (16,82% vs. 3,28%; RR: 5,131 [1,792; 14,689]; p=0,0006), Übelkeit (20,56% vs. 2,46%; RR: 8,361 [2,574; 27,157]; p<0,0001) und Erbrechen (9,35% vs. 1,64%; RR: 5,701 [1,277; 25,443]; p=0,0143) (jeweils alle Schweregrade; weitere Details zur Aufteilung nach Schweregraden siehe Abschnitt 4.3.1.3.10). Diese waren zudem die einzigen PTs, bei denen statistisch signifikante Unterschiede zu verzeichnen waren. Entsprechende Warnhinweise können der Fachinformation von Tirzepatid entnommen werden [3].

Die im gepoolten Tirzepatid-Studienarm aufgetretenen gesondert dargestellten gastrointestinalen Ereignisse (Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen) waren allerdings überwiegend milden Schweregrads. Für diese 3 Ereignisse ergaben sich keinerlei Auffälligkeiten bzw. statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Analysen zu schweren oder schwerwiegenden Ereignissen, die diesbezüglichen Schwellenwerte der Verfahrensordnung für die Darstellung der PT nach MedDRA wurden nicht erreicht (siehe Anhang 4-G.1). Auch für das AESI schwere gastrointestinale Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die gesondert dargestellten gastrointestinalen Ereignisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme bildeten sich bei 93,9% der Patienten wieder zurück (Übelkeit: 90,9%; Erbrechen: 90,9%; Diarrhö: 89,5%) und dauerten im Median 3 Tage an (Übelkeit: 3 Tage; Erbrechen: 2 Tage; Diarrhö: 5 Tage). Konsistent hierzu kann der Fachinformation entnommen werden, dass, basierend auf sieben abgeschlossenen Phase-3-Studien mit 5.119 Tirzepatid-Patienten, diese gastrointestinalen Reaktionen meist leicht oder moderat waren, häufiger während einer Dosissteigerung auftraten und mit der Zeit abnahmen [3]. Im EPAR werden die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse als von geringer Bedeutung angesehen, da sie meist nur vorübergehend auftreten und durch Dosisanpassung kontrolliert werden können [13]. In der Gesamtsicht ist die Dauer der aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse vor dem Hintergrund der chronischen Natur des T2DM und damit langfristigen Therapiedauer zu bewerten. Zudem zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf die in der Studie erhobenen patientenberichteten Endpunkte.

Für den Endpunkt gastrointestinale Ereignisse - bestehend aus den gesondert dargestellten Ereignissen Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen (jeweils alle Schweregrade) - ergibt sich ein **geringerer Nutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bezüglich der ansonsten untersuchten unerwünschten Ereignisse (insbesondere bezüglich der mit einer GLP-1-Rezeptoragonist Behandlung assoziierten Pankreatitis [14]) zeigten sich keinerlei Auffälligkeiten. Dies war ebenso der Fall bezüglich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, für die die Studie SURPASS-4 allerdings weder bezüglich Patientenzahl noch Studiendauer gepowert war. Unter Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie SURPASS-4 (995 Tirzepatid-Patienten, 1.000 Insulin glargin Patienten) zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil für das Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (HR: 0,74 [0,51; 1,08] [15]).

Zudem wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Tirzepatid in einer präspezifizierten Metaanalyse untersucht. In diese Metaanalyse wurden sieben Studien mit 4.887 Tirzepatid-

Patienten und 2.328 Patienten in der Kontrollgruppe mit einer Behandlungsdauer von bis zu 104 Wochen eingeschlossen. Für die Behandlung mit Tirzepatid zeigte sich über unterschiedliche Erkrankungsdauern und kardiovaskuläre Risikogruppen hinweg kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse (jeweils HR: MACE-4 0,80 [0,57; 1,11]; Tod kardiovaskulärer Ursache 0,90 [0,50; 1,61]; Gesamtmortalität 0,80 [0,51; 1,25]) [16].

Fazit

Die unter Tirzepatid aufgetretenen gastrointestinalen Ereignisse rechtfertigen in der Gesamtsicht keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Kategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen, zumal diese nur vorübergehend auftraten und einem fortwährenden Vorteil hinsichtlich eines reduzierten Hypoglykämierisikos gegenüber zu stellen sind. Diesbezüglich ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass Hypoglykämien bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung laut aktuellen Praxisleitlinien unbedingt vermieden werden sollen [7]. Vor diesem Hintergrund stellen die in der Studie SURPASS-4 unter Tirzepatid erzielten Ergebnisse im Sinne der AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Gesamtschau des Zusatznutzens

In der Gesamtschau ergibt sich damit ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin bei Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht (Teilpopulation c2).

Für Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht (Teilpopulation c1), liegen keine Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor. Ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation konnte daher nicht nachgewiesen werden.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Teilpopulation c1</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.	Zusatznutzen konnte nicht nachgewiesen werden
<u>Teilpopulation c2</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen

behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-428. Tirzepatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen. 30.03.2022; 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec. Vom 16. Oktober 2014; 2014. Verfügbar unter:

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
3. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mounjaro[®]. Stand: August 2023; 2023.
 4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin. Vom 1. September 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
 5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2). Vom 15. April 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4791/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_BAnz.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
 6. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 2(Suppl 2):S132-7. doi: 10.2337/dc11-s220.
 7. Schütt K, Forst T, Birkenfeld AL, Zirlik A, Müller-Wieland D, Marx N. Diabetes mellitus und Herz. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S323-S326. doi: 10.1055/a-1901-0646.
 8. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9):1477–83. doi: 10.1185/030079905X61929.
 9. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jönsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ* 2005; 6(3):197–202. doi: 10.1007/s10198-005-0276-3.
 10. Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, Journath G, Wändell P. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92(1):19–25. doi: 10.1016/j.diabres.2010.12.005.
 11. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 Suppl 1:16–24. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00883.x.
 12. Barnett AH, Craddock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2010; 64(8):1121–9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02332.x.

13. European Medicines Agency. EPAR. Assessment report. Mounjaro. Mounjaro. International non-proprietary name: tirzepatide. Procedure No. EMEA/H/C/005620/0000; 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mounjaro-epar-public-assessment-report_en.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
14. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel 2022; 17(S 02):S159-S204. doi: 10.1055/a-1789-5650.
15. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2021; 398(10313):1811–24. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
16. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. Nat Med 2022; 28(3):591–8. doi: 10.1038/s41591-022-01707-4.
17. Clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared With Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT); 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255433>, aufgerufen am 15.08.2023.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf, aufgerufen am 12.08.2023.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, aufgerufen am 27.09.2023.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). Dapagliflozin. Vom 6. Juni 2013; 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
21. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Draft. 29 January 2018.

- CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2; 2018. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf,
aufgerufen am 23.08.2023.
22. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report. Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk. SURPASS-4: Approval Date: 04-Aug-2021 GMT; 2021.
 23. Eli Lilly and Company. Protocol I8F-MC-GPGM(b): Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4); 2020.
 24. Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan I8F-MC-GPGM: Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4): Version 2; 2021.
 25. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist; 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, aufgerufen am 27.09.2023.
 26. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung – Version 3.0; 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>, aufgerufen am 23.08.2023.
 27. AOK Gesundheitspartner. Ausfüllanleitung zum indikationsspezifischen Datensatz für die strukturierten Behandlungsprogramme Diabetes mellitus Typ 1 und 2; 2021. Verfügbar unter:
https://www.aok.de/gp/fileadmin/user_upload/Arzt_Praxis/DMP/01_Diabetes_Typ_1/ausfuellanleitung_dmp_diabetes.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
 28. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1):S97-S110. doi: 10.2337/dc23-S006.
 29. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258):405–12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
 30. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). DIGA-Verzeichnis: Vitadio; Information für Fachkreise; 2023. Verfügbar unter:
<https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/746/fachkreise>, aufgerufen am 14.08.2023.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss. DMP bei Typ-2-Diabetes: Gemeinsamer Bundesausschuss beschließt Aktualisierungen; 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1053/>, aufgerufen am 28.08.2023.
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *The Lancet* 1998; 352(9131):837–53.
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet* 1998; 352(9131):854–65. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8.
34. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577–89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
35. Diabetes Trials Unit. 44-year UKPDS Legacy Effects Presented at the EASD; 2022. Verfügbar unter: <https://www.dtu.ox.ac.uk/generic/article.php?ArticleID=350>, aufgerufen am 23.08.2023.
36. Ambrosi P, Daumas A, Villani P, Giorgi R. Glycosylated Hemoglobin as a Surrogate for the Prevention of Cardiovascular Events in Cardiovascular Outcome Trials Comparing New Antidiabetic Drugs to Placebo. *Cardiology* 2020; 145(6):370–4. doi: 10.1159/000506004.
37. Boye KS, Thieu VT, Lage MJ, Miller H, Paczkowski R. The Association Between Sustained HbA1c Control and Long-Term Complications Among Individuals with Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. *Adv Ther* 2022; 39(5):2208–21. doi: 10.1007/s12325-022-02106-4.
38. Whyte MB, Joy M, Hinton W, McGovern A, Hoang U, van Vlymen J et al. Early and ongoing stable glycaemic control is associated with a reduction in major adverse cardiovascular events in people with type 2 diabetes: A primary care cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(7):1310–8. doi: 10.1111/dom.14705.
39. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141(6):421–31. doi: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00007.
40. Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014; 383(9933):2008–17. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60794-7.
41. Khaw K-T, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European

- prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141(6):413–20. doi: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00006.
42. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379(7):633–44. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
 43. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1):S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009.
 44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht; 2009. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a05-03_abschlussbericht_langwirksame_insulinanaloga_bei_diabetes_mellitus_typ_2_v11.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
 45. Gelhorn H, Balantac Z, Shinde S, Thieu VT, Boye KS. The Burden of Type 2 Diabetes and the Value of Achieving Near Normoglycemia from the Patient Perspective. *Diabetes Ther* 2021; 12(7):1821–37. doi: 10.1007/s13300-021-01054-6.
 46. Gelhorn HL, Ross MM, Shinde S, Thieu VT, Boye KS. The Benefits of Safely Achieving Near Normoglycemia from the Perspective of People with Type 2 Diabetes: A Quantitative Survey Study. *Patient Prefer Adherence* 2022; 16:1897–906. doi: 10.2147/PPA.S366966.
 47. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med* 2017; 15(1):131. doi: 10.1186/s12916-017-0901-x.
 48. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345(11):790–7. doi: 10.1056/NEJMoa010492.
 49. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0 (April 2014); 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-0011_S3_Adipositas_Pr%C3%A4vention_Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
 50. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005; 26(2):19–39.
 51. Boye KS, Lage MJ, Terrell K. Healthcare outcomes for patients with type 2 diabetes with and without comorbid obesity. *J Diabetes Complications* 2020; 34(12):107730. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107730.

52. Wentworth JM, Furlanos S, Colman PG. Body mass index correlates with ischemic heart disease and albuminuria in long-standing type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97(1):57–62. doi: 10.1016/j.diabres.2012.02.012.
53. Polemiti E, Baudry J, Kuxhaus O, Jäger S, Bergmann MM, Weikert C et al. BMI and BMI change following incident type 2 diabetes and risk of microvascular and macrovascular complications: the EPIC-Potsdam study. *Diabetologia* 2021; 64(4):814–25. doi: 10.1007/s00125-020-05362-7.
54. Aberle J, Lautenbach A, Meyhöfer S, Meyhöfer SM, Menzen M, Selig L et al. Adipositas und Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S291-S300. doi: 10.1055/a-1886-3659.
55. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(10):1499–504. doi: 10.2337/diacare.23.10.1499.
56. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia* 2009; 52(1):65–73. doi: 10.1007/s00125-008-1190-x.
57. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55(8):2154–62. doi: 10.1007/s00125-012-2579-0.
58. Boye KS, Ford JH, Thieu VT, Lage MJ, Terrell KA. The Association Between Obesity and the 5-Year Prevalence of Morbidity and Mortality Among Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2023; 14(4):709–21. doi: 10.1007/s13300-023-01384-7.
59. Lu J, Liu X, Jiang S, Kan S, An Y, Zheng C et al. Body Mass Index and Risk of Diabetic Nephropathy: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(6):1599–608. doi: 10.1210/clinem/dgac057.
60. Boye KS, Lage MJ, Thieu V, Shinde S, Dhamija S, Bae JP. Obesity and glycemic control among people with type 2 diabetes in the United States: A retrospective cohort study using insurance claims data. *J Diabetes Complications* 2021; 35(9):107975. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.107975.
61. Ji L, Zou D, Liu L, Qian L, Kadziola Z, Babineaux S et al. Increasing body mass index identifies Chinese patients with type 2 diabetes mellitus at risk of poor outcomes. *J Diabetes Complications* 2015; 29(4):488–96. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.02.014.
62. Tomiyama AJ, Carr D, Granberg EM, Major B, Robinson E, Sutin AR et al. How and why weight stigma drives the obesity 'epidemic' and harms health. *BMC Med* 2018; 16(1):123. doi: 10.1186/s12916-018-1116-5.

63. International diabetes Federation. Obesity and Type 2 Diabetes: A Joint Approach to Halt the Rise: webinar 31 Mar 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://idf.org/events/webinars/obesity-and-type-2-diabetes-a-joint-approach-to-halt-the-rise/>, aufgerufen am 23.08.2023.
64. Bradley C, Eschwège E, Pablos-Velasco P de, Parhofer KG, Simon D, Vandenberghe H et al. Predictors of Quality of Life and Other Patient-Reported Outcomes in the PANORAMA Multinational Study of People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(2):267–76. doi: 10.2337/dc16-2655.
65. Blüher M, Ceriello A, Davies M, Rodbard H, Sattar N, Schnell O et al. Managing weight and glycaemic targets in people with type 2 diabetes-How far have we come? *Endocrinol Diabetes Metab* 2022; 5(3):e00330. doi: 10.1002/edm2.330.
66. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 1990; 7(3):228–33. doi: 10.1111/j.1464-5491.1990.tb01375.x.
67. Gregg E, Jakicic J, Blackburn G, Bloomquist P, Bray G, Clark J et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(11):913–21. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.
68. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen: Version 2.3 (Februar 2018); 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-0011_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
69. The Look AHEAD Research Group. Long Term Effects of a Lifestyle Intervention on Weight and Cardiovascular Risk Factors in Individuals with Type 2 Diabetes: Four Year Results of the Look AHEAD Trial. *Arch Intern Med* 2010; 170(17):1566–75. doi: 10.1001/archinternmed.2010.334.
70. Haus JM, Solomon TPJ, Marchetti CM, Edmison JM, González F, Kirwan JP. Free fatty acid-induced hepatic insulin resistance is attenuated following lifestyle intervention in obese individuals with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1):323–7. doi: 10.1210/jc.2009-1101.
71. Shah K, Stufflebam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(12):2162–8. doi: 10.1038/oby.2009.126.
72. Steup C, Trojan J, Finkelmeier F. Diabetes mellitus Typ 2 und Krebserkrankungen. *Der Diabetologe* 2021; (18(1)):18–25.

73. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Retracted: Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018; 6(6):E6-E15. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30366-2.
74. Aminian A, Wilson R, Al-Kurd A, Tu C, Milinovich A, Kroh M et al. Association of Bariatric Surgery With Cancer Risk and Mortality in Adults With Obesity. *JAMA* 2022; 327(24):2423–33. doi: 10.1001/jama.2022.9009.
75. Sjöholm K, Sjöström E, Carlsson LMS, Peltonen M. Weight Change-Adjusted Effects of Gastric Bypass Surgery on Glucose Metabolism: 2- and 10-Year Results From the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Diabetes Care* 2016; 39(4):625–31. doi: 10.2337/dc15-1407.
76. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10120):541–51. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
77. Takahashi K, Terauchi Y, Yamakawa T. Quality of Life in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2020; 69(Supplement 1):2281-PUB. doi: 10.2337/db20-2281-PUB.
78. Holland-Carter L, Tuerk PW, Wadden TA, Fujioka KN, Becker LE, Miller-Kovach K et al. Impact on psychosocial outcomes of a nationally available weight management program tailored for individuals with type 2 diabetes: Results of a randomized controlled trial. *J Diabetes Complications* 2017; 31(5):891–7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.022.
79. Boye K, Thieu V, Yu M, Sapin H. 47-LB: Higher Weight Loss Is Associated with Improved Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes—SURPASS Program. *Diabetes* 2022; 71(Supplement_1). doi: 10.2337/db22-47-LB.
80. Boye KS, Shinde S, Kennedy-Martin T, Robinson S, Thieu VT. Weight Change and the Association with Adherence and Persistence to Diabetes Therapy: A Narrative Review. *Patient Prefer Adherence* 2022; 16:23–39. doi: 10.2147/PPA.S328583.
81. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022. doi: 10.2337/dci22-0034.
82. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022. Die Bestandsaufnahme; 2021. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2022_final.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.

83. Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilung. Disease-Management-Programme. G-BA beginnt mit Entwicklung eines DMP Adipositas; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/34-215-975/29_2021-08-20_DMP-Adipositas_IQWiG.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
84. Ärztezeitung. G-BA will im Herbst Anforderungen für DMP Adipositas festklopfen; 2023. Verfügbar unter: <https://www.aerztezeitung.de/Politik/G-BA-will-im-Herbst-Anforderungen-fuer-DMP-Adipositas-festklopfen-440522.html>, aufgerufen am 23.08.2023.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014 zuletzt geändert am 19. Januar 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 31.05.2023 B3) in Kraft getreten am 1. Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2972/DMP-A-RL_2022-06-16_iK-2022-10-01.pdf, aufgerufen am 15.08.2023.
86. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). DIGA-Verzeichnis: zanadio; Informationen für Fachkreise; 2023. Verfügbar unter: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/294/fachkreise>, aufgerufen am 23.08.2023.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-053. Tirzepatid zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen mit einem BMI >27kg/m² und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren. 10. Juni 2022; 2022.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Setmelanotid (Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas, ≥ 6 Jahre). Vom 1. Dezember 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9078/2022-12-01_AM-RL-XII_Setmelanotid_D-824_TrG.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
89. World Health Organization. WHO STEPS Surveillance Manual; 2020. Verfügbar unter: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/steps/steps-manual.pdf>, aufgerufen am 28.08.2023.
90. Merker L, Ebert T, Guthoff M, Isermann B. Nephropathie bei Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel 2022; 17(S 02):S327-S331. doi: 10.1055/a-1908-0801.

91. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dulaglutid. (Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gem. §13: Diabetes mellitus Typ 2). Vom 16. Juli 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4373/2020-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-511_BAnz.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dulaglutid. Vom 16. Juli 2015; 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)). Vom 20. August 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4423/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_BAnz.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). Vom 20. August 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4428/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518_BAnz.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
95. Rabin R, Charro F de. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5):337–43. doi: 10.3109/07853890109002087.
96. Janssen MF, Lubetkin EI, Sekhobo JP, Pickard AS. The use of the EQ-5D preference-based health status measure in adults with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2011; 28(4):395–413. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03136.x.
97. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res* 2016; 118(11):1723–35. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306825.
98. Williamson DA, Rejeski J, Lang W, van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults

- with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2009; 169(2):163–71. doi: 10.1001/archinternmed.2008.544.
99. Hayes RP, Schultz EM, Naegeli AN, Curtis BH. Test-retest, responsiveness, and minimal important change of the ability to perform physical activities of daily living questionnaire in individuals with type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(12):1118–25. doi: 10.1089/dia.2012.0123.
 100. Hayes RP, Nelson DR, Meldahl ML, Curtis BH. Ability to perform daily physical activities in individuals with type 2 diabetes and moderate obesity: a preliminary validation of the Impact of Weight on Activities of Daily Living Questionnaire. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(7):705–12. doi: 10.1089/dia.2011.0027.
 101. Hayes RP, DeLozier AM. Reliability, validity, and responsiveness of the Impact of Weight on Self-Perceptions Questionnaire (IW-SP) in individuals with type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(3):210–4. doi: 10.1089/dia.2014.0142.
 102. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ. In: Bradley C, (Hrsg). *Handbook of Psychology and Diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice*. 1994:111–32. doi: 10.4324/9781315077369.
 103. Bradley C, Plowright R, Stewart J, Valentine J, Witthaus E. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQc) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:57. doi: 10.1186/1477-7525-5-57.
 104. Ehlers A. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie – Aufklärungspflicht des Arztes. *Kliniker* 2011; 40(06/07):296–9. doi: 10.1055/s-0031-1285134.
 105. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014; 63(5):1738–47. doi: 10.2337/db13-0468.
 106. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347:f4533. doi: 10.1136/bmj.f4533.
 107. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, Galan BE de, Li Q, Billot L et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363(15):1410–8. doi: 10.1056/NEJMoa1003795.
 108. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Hwang S, Yim EJ, Song KH et al. Severe Hypoglycemia and Cardiovascular or All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab J* 2016; 40(3):202–10. doi: 10.4093/dmj.2016.40.3.202.
 109. Nabarro JD. Compression fractures of the dorsal spine in hypoglycaemic fits in diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6505):1320. doi: 10.1136/bmj.291.6505.1320.

110. Lu C-L, Shen H-N, Hu SC, Wang J-D, Li C-Y. A Population-Based Study of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Association With Prior History of Hypoglycemia Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(9):1571–8. doi: 10.2337/dc15-2418.
111. Signorovitch JE, Macaulay D, Diener M, Yan Y, Wu EQ, Gruenberger J-B et al. Hypoglycaemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin antidiabetes drugs. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(4):335–41. doi: 10.1111/dom.12031.
112. Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(3):305–12. doi: 10.2337/diacare.23.3.305.
113. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45 Suppl 1(Suppl 1):43–60. doi: 10.1111/jcpt.13225.
114. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019; 7(10):776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
115. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(9):1233–41. doi: 10.1111/dom.12926.
116. Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. *Endocrine* 2020; 68(3):518–25. doi: 10.1007/s12020-020-02223-6.
117. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021; 9(10):653–62. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
118. Bethel MA, Diaz R, Castellana N, Bhattacharya I, Gerstein HC, Lakshmanan MC. HbA1c Change and Diabetic Retinopathy During GLP-1 Receptor Agonist Cardiovascular Outcome Trials: A Meta-analysis and Meta-regression. *Diabetes Care* 2021; 44(1):290–6. doi: 10.2337/dc20-1815.
119. Wang F, Mao Y, Wang H, Liu Y, Huang P. Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2022; 42(1):17–28. doi: 10.1007/s40261-021-01110-w.

120. Yoshida Y, Joshi P, Barri S, Wang J, Corder AL, O'Connell SS et al. Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2022; 36(8):108255. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108255.
121. Zheng D, Li N, Hou R, Zhang X, Wu L, Sundquist J et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: nationwide cohort and Mendelian randomization studies. *BMC Med* 2023; 21(1):40. doi: 10.1186/s12916-023-02753-6.
122. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-266. Tirzepatid zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. 30.01.2020; 2020.
123. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid. (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-09_dulaglutid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
124. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 1) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-37_dapagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
125. European Medicines Agency. ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Step 5. NOTE FOR GUIDANCE ON STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS. (CPMP/ICH/379/95); 1994. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
126. World Health Organization. A healthy lifestyle - WHO recommendations; 2010. Verfügbar unter: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>, aufgerufen am 28.08.2023.
127. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease; 2022. Verfügbar unter: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>, aufgerufen am 28.08.2023.
128. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2012; 43(5):1212–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.641381.
129. Fath R. Bei frühem Diabetesbeginn sinkt Lebenserwartung um über ein Jahrzehnt. *Info Diabetol* 2015; 9(4):55. doi: 10.1007/s15034-015-0642-x.
130. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht.; 2018. Verfügbar unter:

- https://www.iqwig.de/download/v16-02-leitliniensynopse-fuer-das-dmp-diabetes-mellitus-typ-1_abschlussb.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
131. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht.; 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/v18-01_leitliniensynopse-fuer-das-dmp-diabetes-mellitus-typ-2_abschlussbericht_v2-0.pdf, aufgerufen am 28.08.2023.
132. Clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Once a Week Versus Insulin Glargine Once a Day in Participants With Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4): Study details; 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03730662>, aufgerufen am 14.08.2023.
133. Clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Once a Week Versus Insulin Glargine Once a Day in Participants With Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4): Study results; 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03730662>, aufgerufen am 14.08.2023.
134. EU Clinical Trials Register. Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk; 2022. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002618-11/GR>, aufgerufen am 14.08.2023.
135. EU Clinical Trials Register. Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk: Study results; 2022. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002618-11/results>, aufgerufen am 14.08.2023.
136. ICTRP WHO. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Once a Week Versus Insulin Glargine Once a Day in Participants With Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk SURPASS-4; 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03730662>, aufgerufen am 14.08.2023.
137. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(11):774–85. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00243-1.
138. Schürfeld R. Effekte von Tirzepatid im Vergleich zu Insulin Glargin auf die Nierenfunktion bei Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2023; 19(2):205–7. doi: 10.1007/s11428-023-01002-x.
139. ICTRP WHO. Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk - SURPASS-4; 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002618-11-GR>, aufgerufen am 27.09.2023.

140. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(9):1735–45. doi: 10.1681/ASN.2019010007.
141. Khan MS, Bakris GL, Shahid I, Weir MR, Butler J. Potential Role and Limitations of Estimated Glomerular Filtration Rate Slope Assessment in Cardiovascular Trials: A Review. *JAMA Cardiol* 2022; 7(5):549–55. doi: 10.1001/jamacardio.2021.5151.
142. Kim HJ, Kim SS, Song SH. Glomerular filtration rate as a kidney outcome of diabetic kidney disease: a focus on new antidiabetic drugs. *Korean J Intern Med* 2022; 37(3):502–19. doi: 10.3904/kjim.2021.515.
143. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(10):2379–400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x.
144. Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(1):25–32. doi: 10.1007/s00534-005-1048-2.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	05.09.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.b) (Cochrane Handbook Version 6.2, 2021)	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Tirzepatide [title/abstract] OR LY 3298176 [Title/abstract] OR LY-3298176 [Title/abstract] OR LY3298176 [Title/abstract] OR Mounjaro [Title/abstract]	281
2	"tirzepatide" [Supplementary Concept]	134
3	#1 OR #2	283
4	randomized controlled trial [pt]	600.552
5	controlled clinical trial [pt]	691.058
6	randomized [tiab]	672.385
7	placebo [tiab]	248.106
8	clinical trials as topic [mesh: noexp]	384.127
9	randomly [tiab]	416.717
10	trial [ti]	291.957
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1.641.235
12	animals [mh] NOT humans [mh]	5.150.617
13	#11 NOT #12	1.518.021
14	#3 AND #13	81

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	05.09.2023	
Zeitsegment	1974 to 01.09.2023	
Suchfilter	Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE AND EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(Tirzepatide or Mounjaro or LY3298176 or LY-3298176 or LY 3298176).ti,ab.	486
2	tirzepatide/	641
3	OR/1-2	736
4	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.247.120
5	3 and 4	265

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	05.09.2023	
Zeitsegment	n. a.	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ berücksichtigt	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Tirzepatide or Mounjaro or LY3298176 or LY-3298176 or LY 3298176	188
2	Kategorie "trials"	187

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.09.2023
Suchstrategie	<u>Other terms</u> Tirzepatide OR Mounjaro OR LY3298176 OR LY-3298176 OR "LY 3298176"
Treffer	59

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.09.2023
Suchstrategie	<u>Basic Search</u> Tirzepatide OR Mounjaro OR LY3298176 OR LY-3298176 OR "LY 3298176"
Treffer	117 Einträge zu 76 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.09.2023
Suchstrategie	Tirzepatide OR Mounjaro OR LY3298176 OR LY-3298176 OR "LY 3298176"
Treffer	13

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine Volltexte ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Tabelle 4-89 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Healthy Lactating Females. NCT05978713 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05978713 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Chinese Participants With Type 2 Diabetes (SURPASS-CN-MONO). NCT05963022 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05963022 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity or Overweight With Weight Related Comorbidities. NCT05822830 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05822830 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
04	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Pediatric Participants With Obesity. NCT05696847 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05696847 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Adults With Type 2 Diabetes Switching From a GLP-1 RA (SURPASS-SWITCH-2). NCT05706506 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05706506 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Chinese Participants With Type 2 Diabetes. NCT05691712 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05691712 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) on the Reduction on Morbidity and Mortality in Adults With Obesity. NCT05556512 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05556512 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
08	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Adult Participants With Type 2 Diabetes Switching From Dulaglutide (SURPASS-SWITCH). NCT05564039 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05564039 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. Obstructive Sleep Apnea Master Protocol GPIF: A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obstructive Sleep Apnea. NCT05412004 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05412004 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
10	clinicaltrials.gov. A Research Study Looking at Similarity Between Tirzepatide Versions for Different Injection Devices. NCT05810597 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05810597 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Chinese Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Overweight (SURMOUNT-CN). NCT05024032 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05024032 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity. NCT04847557 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847557 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity Disease. NCT04844918 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844918 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight. NCT04657003 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657003 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
15	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) In Participants After A Lifestyle Weight Loss Program. NCT04657016 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657016 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity or Overweight for the Maintenance of Weight Loss. NCT04660643 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660643 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Overweight or Obesity and Chronic Kidney Disease With or Without Type 2 Diabetes. NCT05536804 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05536804 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide Compared With Intensified Conventional Care in Adult Participants With Type 2 Diabetes. NCT05433584 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05433584 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Insulin Lispro (U100) in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) With or Without Metformin. NCT04537923 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04537923 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
20	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity or Overweight. NCT04184622 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184622 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared With Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes. NCT04255433 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04255433 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). NCT04166773 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166773 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. Study of Tirzepatide in Healthy Participants. NCT04311424 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311424 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without Sulfonylurea (SURPASS-AP-Combo). NCT04093752 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093752 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
25	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine With or Without Metformin. NCT04039503 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039503 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. A Study to Measure Stomach Emptying in Overweight Non-diabetic and Diabetic Participants Using Tirzepatide. NCT04407234 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407234 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03987919 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987919 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Insulin Degludec in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03882970 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03882970 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Not Controlled With Diet and Exercise Alone. NCT03954834 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954834 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
30	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared to Dulaglutide in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03861052 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861052 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide at Different Injection Sites in Participants With Different Body Sizes. NCT04050670 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050670 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. A Long-term Safety Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03861039 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861039 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Tirzepatide (LY3298176) in Pediatric and Adolescent Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin or Basal Insulin or Both. NCT05260021 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05260021 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide Administered by Two Different Devices in Healthy Participants. NCT04004988 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004988 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
35	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide in Chinese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04235959 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235959 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Impaired Kidney Function. NCT03482024 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03482024 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
37	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide in Participants With Impaired Liver Function. NCT03940742 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03940742 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Healthy Participants. NCT03375463 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375463 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Japanese Participants With Type 2 Diabetes. NCT03322631 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322631 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes. NCT03311724 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311724 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
41	clinicaltrials.gov. A Study to Measure Food and Calorie Consumption in Very Overweight Participants Using Tirzepatide. NCT04081337 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081337 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. A Study of the Effect of Tirzepatide on How the Body Handles Birth Control Pills in Healthy Female Participants. NCT04172987 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04172987 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04050553 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050553 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03131687 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131687 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide in Overweight and Very Overweight Participants. NCT04311411 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311411 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. Tirzepatide: Reversal of Lipotoxicity and Adipose Tissue Dysfunction in Humans With Overweight/Obesity. NCT05912621 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05912621 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
47	clinicaltrials.gov. A Study of LY3298176 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes (T2DM). NCT02759107 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759107 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
48	clinicaltrials.gov. A Study of Tirzepatide in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). NCT03951753 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951753 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. A Study of LY3457263 in Obese Participants. NCT05582096 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05582096 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. Effect of Tirzepatide on Progression of Coronary Atherosclerosis Using MDCT. NCT05708859 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05708859 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
51	clinicaltrials.gov. Tirzepatide Monotherapy in Patients With Wolfram Syndrome Type 1. NCT05659368 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05659368 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. Effects of Tirzepatide and Insulin Glargine on Glucolipid Metabolism and Brain Function in Patients With Type 2 Diabetes. NCT05553093 [Internet]. Adresse:	A8, Studienstatus nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05553093 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
53	clinicaltrials.gov. Effect of Tirzepatide Plus Intensive Lifestyle Therapy on Body Weight and Metabolic Health in Latinos With Obesity. NCT06009653 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06009653 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. Therapeutic Effects and Effects on Body Fat of GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes for 1-4 Years. NCT05990374 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05990374 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. Role Of Metabolic Adaptation In Weight Regain. NCT05766358 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05766358 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
56	clinicaltrials.gov. Effect on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Gastric Inhibitory Polypeptide/Glucagon Like Peptide-1 Analogue. NCT05751720 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05751720 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. The Separate and Combined Effects of Long-term GIP and GLP-1 Receptor Activation in Patients With Type 2 Diabetes. NCT05078255 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05078255 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
58	clinicaltrials.gov. Separate and Combined Extrapancratic Effects of the Incretin Hormones. NCT05177653 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05177653 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
59	ICTRP WHO. Effect of Tirzepatide Plus Intensive Lifestyle Therapy on Body Weight and Metabolic Health in Latinos With Obesity. NCT06009653 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06009653 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
60	ICTRP WHO. Effects of combined resistance and aerobic training with Tirzepatide on some anthropometric factors, physical fitness, cardiovascular risk factors and insulin resistance in prediabetic obese soldiers. IRCT20230804059029N1 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20230804059029N1 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
61	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Tirzepatide Concentrations in Breastmilk Following Administration of Single Dose of Tirzepatide by Subcutaneous Injection in Healthy Lactating Females. NCT05978713 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05978713 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
62	ICTRP WHO. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Monotherapy Compared With Placebo in Chinese Participants With Type 2 Diabetes. NCT05963022 [Internet]. Adresse:	A8, Studienstatus nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05963022 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
63	ICTRP WHO. Therapeutic Effects and Effects on Body Fat of GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes for 1-4 Years. NCT05990374 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05990374 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
64	ICTRP WHO. Tirzepatide: Reversal of Lipotoxicity and Adipose Tissue Dysfunction in Humans With Overweight/Obesity. NCT05912621 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05912621 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
65	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Effect of Tirzepatide on the Reduction of Morbidity and Mortality in Adults with Obesity. CTRI/2023/04/051445 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/04/051445 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
66	ICTRP WHO. A Bioequivalence Study to Compare the Pharmacokinetics of Tirzepatide Administered Subcutaneously by a Test Device (Test Formulation) Versus Reference Device (Reference Formulation) in Healthy Participants. NCT05810597 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05810597 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
67	ICTRP WHO. Role Of Metabolic Adaptation In Weight Regain: Expend Follow-Up. NCT05766358 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05766358 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
68	ICTRP WHO. An Open-Label, Single-Arm, Phase 4 Study to Assess Glycemic Control When Adults With Type 2 Diabetes Switch From a GLP-1 RA to Tirzepatide (SURPASS-SWITCH-2). NCT05706506 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05706506 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
69	ICTRP WHO. A Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Study of Tirzepatide for the Treatment of Pediatric Participants (6 Years to 11 Years) With Obesity. NCT05696847 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05696847 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
70	ICTRP WHO. Effect of Tirzepatide on Progression of Coronary Atherosclerosis Using MDCT. NCT05708859 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05708859 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
71	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Double Blind Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Versus the Addition of Placebo to Titrated Basal Insulin on Glycemic Control in Chinese Participants With Type 2 Diabetes. NCT05691712 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05691712 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
72	ICTRP WHO. Towards a Personalized Precision Medicine in Rare Disease: Tirzepatide (a Dual Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist)	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	<p>Monotherapy in Patients With Wolfram Syndrome Type 1. NCT05659368 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05659368. Aufgerufen am: 05.09.2023.</p>	
73	<p>ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Effect of Tirzepatide on the Reduction of Morbidity and Mortality in Adults With Obesity - I8F-MC-GPIJ. JPRN-jRCT2031220466 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220466. Aufgerufen am: 05.09.2023.</p>	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
74	<p>ICTRP WHO. A Dose-Escalation Treatment, Phase 1, Investigator- and Participant-Blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Multiple Doses of LY3457263 in Combination With Tirzepatide in Overweight or Obese Participants. NCT05582096 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05582096. Aufgerufen am: 05.09.2023.</p>	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
75	<p>ICTRP WHO. A Phase 4, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Switching From Weekly Dulaglutide to Weekly Tirzepatide in Adults With Type 2 Diabetes. NCT05564039 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05564039. Aufgerufen am: 05.09.2023.</p>	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
76	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Effect of Tirzepatide on the Reduction of Morbidity and Mortality in Adults With Obesity. NCT05556512 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05556512 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
77	ICTRP WHO. A Phase 3b, Randomized Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Compared to Semaglutide 2.4 mg in Adults Who Have Obesity or Overweight With Weight Related Comorbidities. NCT05822830 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822830 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
78	ICTRP WHO. Tirzepatide Study of Renal Function in People With Overweight or Obesity and Chronic Kidney Disease With or Without Type 2 Diabetes: Focus on Kidney Hypoxia in Relation to Fatty Kidney Disease Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. NCT05536804 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536804 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
79	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with an Open-Label Extension Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tirzepatide in Pediatric and Adolescent Participants with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin, or Basal Insulin, or Both (SURPASS-PEDS). CTRI/2022/07/044269 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=C	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	TRI/2022/07/044269. Aufgerufen am: 05.09.2023.	
80	ICTRP WHO. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Two-Arm, Phase 4 Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of Tirzepatide Compared With Intensified Conventional Care in Adults When Initiating Treatment Early in the Course of Type 2 Diabetes. NCT05433584 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05433584 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
81	ICTRP WHO. A Master Protocol to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants who have Obstructive Sleep Apnea and Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-OSA) ISA1 (GPI1): Participants with OSA Unwilling or Unable to use PAP Therapy - I8F-MC-GPI1. JPRN-jRCT2031220154 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220154 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
82	ICTRP WHO. A Master Protocol to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants who have Obstructive Sleep Apnea and Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-OSA) ISA2 (GPI2): Participants with OSA on PAP Therapy - I8F-MC-GPI2. JPRN-jRCT2031220155 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220155 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
83	ICTRP WHO. A Master Protocol to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Who Have Obstructive Sleep Apnea and Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. NCT05412004 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05412004 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
84	ICTRP WHO. Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University. NCT05553093 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05553093 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
85	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With an Open-Label Extension Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tirzepatide in Pediatric and Adolescent Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin, or Basal Insulin, or Both. NCT05260021 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05260021 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
86	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study Comparing the Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Placebo in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity (SUMMIT). CTRI/2022/01/039282 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=C	A8, Studienstatus nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	TRI/2022/01/039282. Aufgerufen am: 05.09.2023.	
87	ICTRP WHO. Efficacy and safety of tirzepatide once weekly in participants with type 2 diabetes who have obesity or are overweight: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial (SURMOUNT-2). CTRI/2021/09/036105 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/09/036105 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichs- therapie nicht erfüllt
88	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Chinese Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-CN). NCT05024032 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024032 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten- population nicht erfüllt
89	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Once Weekly Tirzepatide in Participants with Obesity Disease: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial (SURMOUNT-J) - I8F-JE-GPHZ. JPRN-jRCT2031210044 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210044 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patienten- population nicht erfüllt
90	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Once-Weekly Tirzepatide in Participants With Obesity Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-J). NCT04844918 [Internet]. Adresse:	A1, Patienten- population nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04844918 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
91	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants With Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-2) - I8F-MC-GPHL. JPRN-jRCT2031200440 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200440 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
92	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study Comparing the Efficacy and Safety of Tirzepatide Versus Placebo in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity (SUMMIT). NCT04847557 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847557 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
93	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants With Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-2). NCT04657003 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657003 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
94	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo After an Intensive Lifestyle Program in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double Blind,	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-3). NCT04657016 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04657016 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
95	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo for Maintenance of Weight Loss in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-4). NCT04660643 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04660643 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
96	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Once Weekly Versus Insulin Lispro (U100) Three Times Daily in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) With or Without Metformin (SURPASS-6). NCT04537923 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04537923 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
97	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Once Weekly versus Insulin Lispro (U100) Three Times Daily in Participants with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) with or without Metformin - SURPASS-6. EUCTR2020-000284-23-HU [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2020-000284-23-HU	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	UCTR2020-000284-23-HU. Aufgerufen am: 05.09.2023.	
98	ICTRP WHO. Comparison of the Effect of Tirzepatide on Major Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus with Dulaglutide (SURPASS-CVOT). JPRN-jRCT2080225215 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225215 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
99	ICTRP WHO. The Impact of Tirzepatide on Gastric Emptying (GE) in Overweight/Obese Non-diabetic Subjects and in Overweight/Obese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04407234 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04407234 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
100	ICTRP WHO. Protocol I8F-MC-GPGN(a) The Effect of Tirzepatide versus Dulaglutide on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). CTRI/2020/04/024938 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024938 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
101	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or are Overweight with Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-1). CTRI/2020/04/024660 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024660	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	TRI/2020/04/024660. Aufgerufen am: 05.09.2023.	
102	ICTRP WHO. Disposition of [14C]-Tirzepatide Following Subcutaneous Administration in Healthy Male Subjects. NCT04311424 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311424 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
103	ICTRP WHO. Effect of Tirzepatide on Energy Intake and Appetite-and Reward-Related Brain Areas in Overweight/Obese Subjects: A Placebo-Controlled 6-Week Study With Functional MRI. NCT04311411 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311411 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
104	ICTRP WHO. A Multiple Dose Titration Study in Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Tirzepatide. NCT04235959 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235959 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
105	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Weekly Tirzepatide in Obese Subjects Without Type 2 Diabetes or Overweight with Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (SURMOUNT-1). JPRN-jRCT2080224976 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224976 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
106	ICTRP WHO. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight- Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-1). NCT04184622 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04184622 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
107	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of Tirzepatide with Placebo in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). JPRN-jRCT2080224965 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224965 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
108	ICTRP WHO. Effect of Tirzepatide on Oral Contraceptive Pharmacokinetics in Healthy Female Subjects. NCT04172987 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172987 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
109	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of Tirzepatide Versus Placebo in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). NCT04166773 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166773 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
110	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of Tirzepatide Once Weekly Versus Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin with or without a Sulfonylurea (SURPASS-AP-Combo). CTRI/2019/11/021842 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/021842 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
111	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of Tirzepatide Once Weekly Versus Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without a Sulfonylurea. NCT04093752 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093752 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
112	ICTRP WHO. A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Study to Investigate the Effect of Once-Weekly Tirzepatide on Energy Expenditure and Food Intake in Obese Subjects. NCT04081337 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04081337 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
113	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 2, Double-Blind Study Comparing the Effects of Adding Tirzepatide to Placebo in Patients With Insulin Glargine with or Without Metformin in Patients With Insufficiently Controlled Type 3 Diabetes Mellitus (SURPASS 5). JPRN-jRCT2080224840 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=J	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	PRN-jRCT2080224840. Aufgerufen am: 05.09.2023.	
114	ICTRP WHO. Effect of Injection Site on the Relative Bioavailability of a Single Dose of Tirzepatide in Subjects With Low and High Body Mass Indices. NCT04050670 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04050670 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
115	ICTRP WHO. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study to Investigate the Effect of Once-Weekly Tirzepatide on the Counter-Regulatory Response to Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT04050553 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04050553 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
116	ICTRP WHO. A Study to Compare the Pharmacokinetics of Tirzepatide Administered Subcutaneously by an Autoinjector Versus Prefilled Syringe in Healthy Subjects. NCT04004988 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004988 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
117	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide Versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. NCT03987919 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987919 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
118	ICTRP WHO. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Three Tirzepatide Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes, Inadequately Controlled with Diet and Exercise Alone - SURPASS-1. CTRI/2019/06/019637 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019637 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
119	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-2) - SURPASS-2. EUCTR2018-004422-29-GB [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004422-29-GB . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
120	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Three Doses of Tirzepatide with Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Controlled by Diet and Exercise Therapy Alone (SURPASS-3). JPRN-jRCT2080224696 [Internet]. Adresse: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224696 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
121	ICTRP WHO. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Three Tirzepatide Doses Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes, Inadequately Controlled With Diet and Exercise Alone. NCT03954834 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954834 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
122	ICTRP WHO. The Effect of Tirzepatide on α and β Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03951753 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03951753 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
123	ICTRP WHO. A Single Dose Pharmacokinetic Study of Tirzepatide in Subjects With Varying Degrees of Hepatic Impairment. NCT03940742 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940742 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
124	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 3, Open-Label Trial Comparing the Effect of LY3298176 Versus Titrated Insulin Degludec on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. NCT03882970 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03882970 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
125	ICTRP WHO. A Phase 3, Long-Term Safety Study of Tirzepatide in Combination With Monotherapy of Oral Antihyperglycemic Medications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (SURPASS J-combo). NCT03861039 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861039 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
126	ICTRP WHO. A Phase 3 Study of Tirzepatide Monotherapy Compared to Dulaglutide 0.75 mg in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03861052 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861052 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
127	ICTRP WHO. Pharmacokinetics of Tirzepatide Following Administration to Subjects With Impaired Renal Function. NCT03482024 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03482024 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
128	ICTRP WHO. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Solution Formulation of LY3298176 in Healthy Subjects. NCT03375463 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03375463 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
129	ICTRP WHO. A Multiple-Ascending Dose Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY3298176. JPRN-jRCT2080223709 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223709 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
130	ICTRP WHO. A Multiple-Ascending Dose Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY3298176. NCT03322631 [Internet]. Adresse:	A6, Studiendauer nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322631 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	
131	ICTRP WHO. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Month Trial of LY3298176 Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03311724 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311724 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
132	ICTRP WHO. A Phase 2 Study of Once-Weekly LY3298176 Compared With Placebo and Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT03131687 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131687 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
133	ICTRP WHO. A Single- and Multiple-Ascending Dose Study in Healthy Subjects to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY3298176 and Multiple Doses in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02759107 [Internet]. Adresse: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759107 . Aufgerufen am: 05.09.2023.	A6, Studiendauer nicht erfüllt
134	EU-CTR. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Placebo in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). 2019-001550-26 [Internet]. Adresse: A8, Studienstatus nicht erfüllt. Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
135	EU-CTR. Towards a personalized precision medicine in rare disease: tirzepatide (a dual glucose dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-I receptor agonist) monotherapy in patients wi.... 2022-003853-70 [Internet]. Adresse: A5, Studientypen nicht erfüllt. Aufgerufen am: 05.09.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
136	EU-CTR. The Effect of Tirzepatide versus Dulaglutide on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). 2019-002735-28 [Internet]. Adresse: A8, Studienstatus nicht erfüllt. Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
137	EU-CTR. A Randomized, Phase 3, Double-blind Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine with or wit.... 2019-000860-99 [Internet]. Adresse: A1, Patientenpopulation nicht erfüllt. Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
138	EU-CTR. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with an Open-Label Extension Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tirzepatide in Pediatric and Adol.... 2021-003612-31 [Internet]. Adresse: A1, Patientenpopulation nicht erfüllt. Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
139	EU-CTR. A Randomized, Phase 3, Open-Label Trial Comparing the Effect of LY3298176 versus Titrated Insulin Degludec on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. 2018-003422-84 [Internet]. Adresse: A3, Vergleichs-	A3, Vergleichs-therapie nicht erfüllt

Fort- laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	therapie nicht erfüllt. Aufgerufen am: 05.09.2023.	
140	EU-CTR. A Master Protocol to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants who have Obstructive Sleep Apnea and Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Tria.... 2021-004552-41 [Internet]. Adresse: A1, Patientenpopulation nicht erfüllt. Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
141	EU-CTR. Tirzepatide Study of Renal Function in People with Overweight or Obesity and Chronic Kidney Disease with or without Type 2 Diabetes: Focus on Kidney Hypoxia in Relation to Fatty Kidney Disease usin.... 2021-005273-47 [Internet]. Adresse: A8, Studienstatus nicht erfüllt. Aufgerufen am: 05.09.2023.	A8, Studienstatus nicht erfüllt
142	EU-CTR. A Master Protocol to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants who have Obstructive Sleep Apnea and Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Tria.... 2021-004551-16 [Internet]. Adresse: A1, Patientenpopulation nicht erfüllt. Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
143	EU-CTR. A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Once Weekly versus Insulin Lispro (U100) Three Times Daily in Participants with Type 2 Diabetes Inadequat.... 2020-000284-23 [Internet]. Adresse: A1, Patientenpopulation nicht erfüllt. Aufgerufen am: 05.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
144	EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-2). 2018-004422-29 [Internet]. Adresse: A3, Vergleichs-therapie nicht erfüllt. Aufgerufen am: 05.09.2023.	A3, Vergleichs-therapie nicht erfüllt
145	EU-CTR. A Phase 2 Study of Once-Weekly LY3298176 Compared with Placebo and Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2016-004179-33 [Internet]. Adresse: A1, Patientenpopulation nicht erfüllt. Aufgerufen am: 06.09.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SURPASS-4 (Teilpopulation c2 betreffend, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie SURPASS-4 war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid 5 mg, 10 mg und 15 mg im Vergleich zu Insulin glargin bei Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, bei denen trotz Behandlung mit mindestens einem bis maximal drei oralen Antidiabetika (OAD; einschließlich Metformin, SGLT 2-Hemmer und/oder SU) keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht werden konnte. Der primäre Endpunkt war die mittlere Änderung des HbA _{1c} -Werts nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei SURPASS-4 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, Open-Label-Studie der Phase 3 im Parallelgruppendesign. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:3 auf einmal wöchentlich zu injizierendes Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg oder auf titriertes Insulin glargin randomisiert. SURPASS-4 bestand aus vier Studienphasen: I. Screening (1 Woche) und Lead-in-Phase (2 Wochen) -> insgesamt über 3 Wochen II. Behandlungszeitraum über 52 Wochen. III. Variabler Behandlungszeitraum, der ab Woche 52 beginnt und bis zu Woche 104 fort dauerte. IV. Safety-Follow-up-Phase (Nachbeobachtung) über 4 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>The diagram illustrates the study timeline from -3 weeks to 104 weeks. Phase I (Screening/Lead-in) includes a 1-week screening and 2-week lead-in period. Phase II (52-week treatment) shows titration of Tirzepatid (2.5 mg to 15 mg) and Insulin glargine. Phase III (variable treatment) shows continuation of the 15 mg Tirzepatid regimen. Phase IV (follow-up) includes 4 weeks of observation. Key events include randomization at week 0, the primary endpoint at week 52, and the end of the treatment phase at week 104.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Insgesamt gab es zwei Protokollanpassungen (Amendments). Die wesentlichen Änderungen sind nachfolgend zusammengefasst.</p> <p>Protokoll I8F-MC-GPGM(a), genehmigt am 28.09.2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme einer zusätzlichen Funduskopie bei Visite 2. • Zusätzliche Erhebung von Laborwerten zur Sicherheit bei den Visiten 13 und 18. • Als UE von besonderem Interesse wurden aufgenommen: diabetische Retinopathie-Komplikationen, schwere unerwünschte gastrointestinale Ereignisse, metabolische Azidose, Amputation / periphere Revaskularisation sowie schwere depressive Störung / Suizidgedanken. • Die Visite 23 wird zur Nüchternvisite geändert. Dabei werden Messungen zur Nüchternserumglukose (FSG), zu HbA_{1c} und Sicherheitslaborwerte erhoben, weiterhin wird ein EKG geschrieben. Diese Datenerfassungen wurden bei der Visite 22 gestrichen. • Kleinere Korrekturen und Erläuterungen. <p>Protokoll I8F-MC-GPGM(b), genehmigt am 10. Juli 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die finale Behandlungsvisite (Final Treatment Visit; FTV) sowie entsprechende Maßnahmen, die zu dieser Visite gehören, wurden in den Ablaufplan aufgenommen. • Aufgenommen wurde eine Interimanalyse zur Sicherheit für eine programmweite Metaanalyse kardiovaskulärer Daten. • Änderungen, um eine mögliche Unterbrechung der Studie infolge der COVID-19-Pandemie zu vermeiden.
4	<p>Probanden / Patienten</p>	
4a	<p>Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten</p>	<p>Die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien sind im Folgenden zusammengefasst. Eine vollständige Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien befindet sich im Studienprotokoll.</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mann oder Frau, ≥18 Jahre.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • T2DM, gemäß diagnostischer Kriterien der WHO oder anderer länderspezifisch geltender Diagnosestandards. • Nicht vorbehandelt mit Insulin (naiv). Es sei denn, Insulin wurde angewendet zur Behandlung eines Schwangerschaftsdiabetes oder akuter Beschwerden, wie eine akute Erkrankung, ein Krankenhausaufenthalt oder eine elektive Operation (≤ 14 Tage). • Einnahme von einem bis maximal drei oralen Antihyperglykämika, einschließlich Metformin, SGLT 2-Hemmer und/oder Sulfonylharnstoff, und zwar über einen Zeitraum von ≥ 3 Monaten vor der ersten Visite (Screening). • HbA_{1c}-Wert von $\geq 7,5\%$ (≥ 58 mmol/mol) bis $\leq 10,5\%$ (≤ 91 mmol/mol) bei der ersten Visite. • Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, definiert durch mindestens einer der folgenden Punkte (a bis e): <ol style="list-style-type: none"> a) Koronare Herzkrankheit mit einem der folgenden dokumentierten Merkmale: <ol style="list-style-type: none"> 1) Vorgeschichte eines akuten Myokardinfarkts (ST-Hebungen oder Nicht-ST-Hebungen); 2) Stenose von $\geq 50\%$ in mindestens einer großen Koronararterie (linke Koronararterie, Ramus interventricularis anterior; Ramus intermedius, Ramus circumflexus, rechte Koronararterie). Die Bestimmung erfolgt durch Bildgebung; 3) koronarer Kalziumwert ≥ 300; 4) stabile Angina pectoris, die mit anti-anginösen Medikamenten behandelt wird; 5) asymptomatische kardiale Ischämie, dokumentiert durch kardiale Bildgebung bei Belastung oder pharmakologischen Stresstest; 6) Vorgeschichte einer Koronarrevaskularisation (Perkutane transluminale Koronarangioplastie [PTCA] oder koronare Bypass-Operation). ODER b) Periphere arterielle Verschlusskrankheit, die vermutlich atherosklerotischen Ursprungs ist; dokumentiert durch eine der folgenden Anamnesen: <ol style="list-style-type: none"> 1) Schaufensterkrankheit (akut oder intermittierend); 2) Ischämie der Extremitäten im Ruhezustand;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3) Stenose von >50% in einer Iliacaarterie, Femoralarterie, Poplitealarterie oder der Arteria subclavia;</p> <p>4) Knöchel-Arm-Index $\leq 0,90$;</p> <p>5) periphere arterielle Revaskularisation oder Amputation aufgrund einer atherosklerotische Gefäßerkrankung;</p> <p>6) asymptomatische Karotisstenose $\geq 70\%$;</p> <p>7) Karotis-Revaskularisation;</p> <p>8) abdominales Aortenaneurysma.</p> <p>ODER</p> <p>c) Zerebrovaskuläre Erkrankung vermutlich atherosklerotischen Ursprungs, belegt als ischämischer Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte; Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren mit TIA in der Vorgeschichte. (Anmerkung: Ein Schlaganfall oder eine TIA aufgrund von nicht-atherosklerotischen Ursachen sind hier nicht eingeschlossen.)</p> <p>ODER</p> <p>d) Alter ≥ 50 Jahre, chronische Niereninsuffizienz (CKD) in der Vorgeschichte und eine eGFR < 60 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) bei aufeinanderfolgenden Messungen (Visiten 1 und 2).</p> <p>ODER</p> <p>e) Alter ≥ 50 Jahre und belegte Herzinsuffizienz gemäß der NYHA-Klassifikationen II bis III (New York Heart Association Functional Classification).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewicht seit 3 Monaten vor Visite 1 stabil. • BMI von ≥ 25 kg/m² bei Visite 1. • Zustimmung, während der Studie kein organisiertes Diät- oder Trainingsprogramm mit dem Ziel der Gewichtsreduktion zu beginnen. Ausnahmen sind Änderungen des Lebensstils und der Ernährungsgewohnheiten zur Behandlung des Diabetes. <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM). • Vorgeschichte einer chronischen oder akuten Pankreatitis vor Visite 1. • In der Vorgeschichte <ul style="list-style-type: none"> a) eine proliferative diabetische Retinopathie; b) eine diabetische Makulopathie; c) eine nicht-proliferative diabetische Retinopathie, die eine Akutbehandlung erfordert; d) eine akute oder chronische Hepatitis;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>e) Anzeichen und Symptome einer anderen Lebererkrankung als der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (wenn der ALT-Wert $\leq 3,0$-fachen des oberen Normwertes [ULN] des Referenzbereichs lag) ODER</p> <p>f) ein ALT-Spiegel $>3,0$-fachen des oberen Normwertes (ULN) des Referenzbereichs. Dies wurde vom Zentrallabor bei Visite 1 bestimmt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Familiäre oder persönliche Vorgeschichte eines medullären Schilddrüsen-Karzinoms oder einer multiplen endokrinen Neoplasie von Typ 2. • Calcitonin-Serumspiegel von <ul style="list-style-type: none"> a) ≥ 20 ng/L, bestimmt durch das Zentrallabor bei Visite 1, wenn die eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² liegt ODER b) ≥ 35 ng/L, bestimmt durch das Zentrallabor bei Visite 1, wenn die eGFR <60 mL/min/1,73 m² liegt. • Einnahme anderer Blutzuckersenkler als Metformin, SGLT 2-Hemmer und/oder Sulfonylharnstoffe in den drei Monaten vor der ersten Visite. • Einnahme von verschreibungspflichtigen Medikamenten, die eine Gewichtsabnahme fördern, und zwar in den drei Monaten vor der ersten Visite UND • Gabe einer chronischen (>2 Wochen oder 14 Tage) systemischen Glukokortikoid-Therapie (ausgenommen topische, intraokulare, intranasale oder inhalative Präparate) oder Gabe einer solchen Therapie innerhalb eines Monats vor der ersten Visite. <p>Patienten, die die Kriterien für die Teilnahme an der Studie nicht erfüllten, durften nicht erneut gescreent werden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>SURPASS-4 wurde in 14 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Griechenland, Israel, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Spanien, Taiwan, USA) durchgeführt und hat 2.002 Patienten in 187 Zentren randomisiert.</p> <p>Studiensponsor: Eli Lilly and Company</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Prüfintervention:</u></p> <p>Tirzepatid wurde in einer Dosierung von 5 mg; 10 mg und 15 mg einmal wöchentlich subkutan mit einer vorgefüllten Spritze verabreicht. Dabei wurde Tirzepatid zunächst in einer Anfangsdosis von 2,5 mg verabreicht. Diese Dosis wurde vier Wochen lang einmal wöchentlich injiziert und dann alle vier Wochen um 2,5 mg erhöht, bis die Erhaltungsdosis von 5 mg; 10 mg bzw. 15 mg erreicht war. Der Zeitraum für die Eskalation des Studienmedikaments betrug</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																							
		<p>24 Wochen. Davon waren 20 Wochen für die Eskalation auf Tirzepatid 15 mg und weitere vier Wochen für das Erreichen des Steady States vorgesehen. Bei Auftreten gastrointestinaler Symptome oder von Ereignissen aufgrund einer Intoleranz während der Eskalation der Tirzepatid-Dosis konnte die Dosis auf eine niedrigere verträgliche Erhaltungsdosis (5 mg oder 10 mg) herabgesetzt werden. Die Teilnehmer erhielten für den Rest der Studie die niedrigere Dosis. Eine Deeskalation der Dosis war nur einmal während der Eskalationsphase erlaubt.</p> <p><u>Vergleichsintervention:</u></p> <p>Insulin glargin wurde einmal täglich durch subkutane Injektion mit einem vorgefüllten Pen verabreicht, der 3 mL (U100/mL) enthielt; dies üblicherweise vor dem Schlafengehen. Die Behandlung mit Insulin glargin wurde mit 10 U/Tag begonnen und bis zu einem Nüchternblutzucker von <100 mg/dL (<5,6 mmol/L) titriert. Dosisanpassungen wurden gemäß einem „Treat-to-Target-Algorithmus“ (siehe Abbildung unten) auf Grundlage des Medianwertes der letzten drei selbst gemessenen Werte des Nüchternblutzuckers vorgenommen.</p> <p style="text-align: center;">Titration of Insulin Glargine</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Median Fasting Blood Glucose^a</th> <th rowspan="2" style="text-align: center;">Adjustment of Insulin Glargine</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">mg/dL</th> <th style="text-align: center;">mmol/L</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">≤70</td> <td style="text-align: center;">≤3.9</td> <td style="text-align: center;">Decrease by 2 to 4 units</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">71 to 99</td> <td style="text-align: center;">4.0 to 5.5</td> <td style="text-align: center;">No adjustment</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">100 to 119</td> <td style="text-align: center;">5.6 to 6.6</td> <td style="text-align: center;">Increase by 2 units</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">120 to 139</td> <td style="text-align: center;">6.7 to 7.7</td> <td style="text-align: center;">Increase by 4 units</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">140 to 179</td> <td style="text-align: center;">7.8 to 9.9</td> <td style="text-align: center;">Increase by 6 units</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≥180</td> <td style="text-align: center;">≥10.0</td> <td style="text-align: center;">Increase by 8 units</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Based on the last 3 self-monitored fasting blood glucose values. Source: Riddle et al. 2003</p> <p><u>Vorherige Medikation und Begleitmedikation:</u></p> <p>Während der Studie nahmen die Teilnehmer weiterhin ihre blutzuckersenkenden Medikamente ein. Eine vorübergehende Unterbrechung der Begleitmedikation (Metformin, SGLT 2-Hemmer und/oder Sulfonylharnstoffe) war in bestimmten klinischen Situationen zulässig, z. B. bei schwerer Dehydratation, bei geplanten Operationen oder bei radiologischen Untersuchungen, bei denen ein jodhaltiges Kontrastmittel verabreicht werden musste.</p> <p>Die Einnahme anderer blutzuckersenkender Medikamente außer den Studienmedikamenten war nur unter bestimmten Umständen zulässig, unter anderem bei einer schweren anhaltenden Hyperglykämie (Rescuetherapie) oder bei vorzeitigem Abbruch der Studienbehandlung. Nicht erlaubt war die Einnahme von GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Hemmer und Amylin-Analoga. Eine kurzzeitige Behandlung mit einem anderen Insulin für ≤14 Tage war in bestimmten klinischen Situationen zulässig (z. B. bei elektiven Operationen, während eines Krankenhausaufenthalts, bei hyperosmolaren Zuständen).</p>	Median Fasting Blood Glucose ^a		Adjustment of Insulin Glargine	mg/dL	mmol/L	≤70	≤3.9	Decrease by 2 to 4 units	71 to 99	4.0 to 5.5	No adjustment	100 to 119	5.6 to 6.6	Increase by 2 units	120 to 139	6.7 to 7.7	Increase by 4 units	140 to 179	7.8 to 9.9	Increase by 6 units	≥180	≥10.0	Increase by 8 units
Median Fasting Blood Glucose ^a		Adjustment of Insulin Glargine																							
mg/dL	mmol/L																								
≤70	≤3.9	Decrease by 2 to 4 units																							
71 to 99	4.0 to 5.5	No adjustment																							
100 to 119	5.6 to 6.6	Increase by 2 units																							
120 to 139	6.7 to 7.7	Increase by 4 units																							
140 to 179	7.8 to 9.9	Increase by 6 units																							
≥180	≥10.0	Increase by 8 units																							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach der Randomisierung durften die Patienten die Medikamente einnehmen, die sie während der Studie benötigten. Ausnahme waren bestimmte Medikamente, die die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Studienbehandlung beeinträchtigen hätten können.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung des HbA_{1c}-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (nach 52 Wochen) <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die den HbA_{1c}-Zielwert <7,0% (<53 mmol/mol) erreichten (nach 52 Wochen) • Mittlere Änderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert (nach 52 Wochen) <p><u>Zusätzliche sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die den HbA_{1c}-Zielwert ≤6,5% (≤48 mmol/mol) erreichten (nach 52 Wochen) • Anteil der Patienten, die den HbA_{1c}-Zielwert <5,7% (<39 mmol/mol) erreichten (nach 52 Wochen) • Mittlere Änderung des FSG-Wertes gegenüber dem Ausgangswert (nach 52 Wochen) • Mittlere Änderung der 7-Punkte-SMBG Profile gegenüber dem Ausgangswert • Anteil der Patienten, die zu Woche 52 eine Gewichtsabnahme (≥5%; >10% und >15%) im Vergleich zu Studienbeginn erreichten <p><u>Zielkriterien zur Sicherheit/Verträglichkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (UE) • Vorzeitiges Absetzen des Studienmedikaments aufgrund von UE • Todesfälle und nicht tödliche schwere kardiovaskuläre Ereignisse (CV) • Adjudizierte Pankreatitis-Fälle als UE • Medulläres Schilddrüsen-Karzinom (MTC) und Serum-Calcitonin • Auftreten von behandlungsbedingten Tirzepatid-Antikörpern (ADA) und systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen • Mittlere Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz gegenüber Ausgangswert • Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen • Häufigkeit der Einleitung einer Notfalltherapie bei schwerer anhaltender Hyperglykämie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetische und pharmakodynamische (PK und PD) Parameter der Population <p><u>Tertiäre/explorative Endpunkte zur Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrolle des Blutzuckerspiegels über 78 und 104 Wochen. • Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert nach 78 und 104 Wochen. • Änderung des BMI gegenüber dem Ausgangswert nach 52; 78 und 104 Wochen. • Änderung des Taillenumfangs gegenüber dem Ausgangswert nach 52; 78 und 104 Wochen. • Änderung der Lipidparameter im Vergleich zum Ausgangswert nach 52; 78 und 104 Wochen. • Patientenberichtete Studienendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ DTSQ ○ IW-SP ○ APPADL ○ EQ-5D-5L
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen sind Punkt 3b zu entnehmen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In der Studie wurden die Teilnehmer im Verhältnis 1:1:1:3 auf Tirzepatid 5 mg, 10 mg und 15 mg bzw. auf Insulin glargin randomisiert.</p> <p>Bei der Bestimmung der Fallzahl wurden folgende Annahmen getroffen bezogen auf die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Werts von Baseline bis Woche 52, unabhängig von der Adhärenz zur Studienmedikation oder dem Start einer Rescuetherapie wegen anhaltender schwerer Hyperglykämie (treatment-regimen estimand):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parallele Testung der 10 mg- und 15 mg-Dosierung von Tirzepatid auf Überlegenheit gegenüber Insulin glargin, basierend auf einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,025 mittels Zweistichproben-t-Test • Um 0,30% höhere mittlere Reduktion des HbA_{1c}-Werts von Baseline bis Woche 52 für die 10 mg- und 15 mg-Dosierung von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin bei einer gemeinsamen Standardabweichung in Höhe von 1,3%. <p>Bei diesen Annahmen werden 1.878 Patienten im Verhältnis 1:1:1:3 randomisiert (5 mg Tirzepatid: n=313; 10 mg Tirzepatid: n=313 Patienten; 15 mg Tirzepatid: n=313 Patienten; Insulin glargin: n=939 Patienten), um eine 90%-ige Power zu erhalten, um die Überlegenheit von jeder Tirzepatid-Dosierung gegenüber Insulin glargin nachzuweisen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für die Studie waren keine Zwischenanalysen zur Wirksamkeit (z. B. HbA_{1c} oder Körpergewicht) geplant. Die Überwachung der Patientensicherheit oblag der Verantwortung eines Data Monitoring Committees (DMC), das die Ergebnisse unverblindeter Interimsanalysen prüfte und in regelmäßigen Abständen Bewertungen zur Sicherheit vornahm.</p> <p>In der zweiten Protokolländerung (Protokoll I8F-MC-GPGM(b)) wurde eine Analyse zur kardiovaskulären Sicherheit geplant. Die Bedingungen für diese Zwischenanalyse waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestens 100 Patienten haben den vom Clinical Endpoint Committee (CEC) bestätigten Endpunkt zu einem schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignis (MACE-4) in allen in die CV-Metaanalyse einbezogenen Studien erreicht. 2. Alle in den statistischen Analyseplan (SAP) der CV-Metaanalyse eingeschlossenen Studien mit Ausnahme der aktuellen Studie haben den Datenbankschluss erreicht. 3. Alle Patienten, die die aktuelle Studie nicht vor Ablauf von zwölf Monaten abgebrochen haben, wurden hinsichtlich des primären Endpunktes nach 52 Wochen einer Bewertung unterzogen. 4. Mindestens 300 Patienten der aktuellen Studie erhielten 18 Monate oder länger Tirzepatid. <p>Sofern die vorläufige Metaanalyse zur kardiovaskulären Sicherheit ergibt, dass Tirzepatid ein übermäßiges Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen birgt, wird die laufende Studie beendet, und zwar unabhängig von der Anzahl der Patienten mit einem MACE-4 Ereignis in dieser Studie. Sollte die vorläufige Metaanalyse zur Sicherheit von Tirzepatid kein übermäßiges Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ergeben, wird die Studie fortgesetzt, bis bei etwa 133 Patienten in allen in die Metaanalyse zur Sicherheit einbezogenen Studien ein MACE-4 Ereignis auftritt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:3 auf einmal wöchentlich zu injizierendes Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg oder auf titriertes Insulin glargin randomisiert. Die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen erfolgte durch eine computergenerierte Zufallsfolge mittels eines IWRS (Interactive Web Response System).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Zuweisung auf die Behandlungsgruppe erfolgte durch eine computergenerierte Zufallsfolge mittels IWRS. Die Methode für die Zuordnung der Patienten wurde im Anhang zu den statistischen Methoden der zweiten Version des statistischen Analyseprotokolls (SAP-Version 2) vorgegeben; dazu auch die Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Land. • HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ ≤8,5% (≤69 mmol/mol) oder ○ >8,5% (>69 mmol/mol). • Gabe von SGLT 2-Hemmer <ul style="list-style-type: none"> ○ ja oder ○ nein.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation Concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Geeignete Studienteilnehmer wurden mittels IWRS zufällig im Verhältnis 1:1:1:3 auf die Studienarme verteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1:1:3 auf Tirzepatid oder Insulin glargin randomisiert. Dies erfolgte unter Verwendung eines IWRS und mittels einer unternehmenseigenen Zufallsfolge von Eli Lilly and Company, die computergeneriert war. Das IWRS wurde extern validiert. Es entspricht dem Code of Federal Regulations 21, Teil 11. Das Randomisierungssystem wurde von einer spezialisierten Gruppe bei Eli Lilly and Company überwacht, die vom Studienteam unabhängig war. Dies erfolgte gemäß den Standard-Arbeitsabläufen des Unternehmens. Der Zugang zum Randomisierungssystem wurde im Plan zur Verblindung und Entblindung dokumentiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Wegen Unterschieden bei der einmal wöchentlichen Gabe von Tirzepatid und der täglichen Gabe von Insulin-glargin hinsichtlich des Dosierungsschemas, der Titration und der Anwendungsart handelt es sich hier um eine Open-Label-Studie. Um die Einhaltung des Treat-To-Target-Algorithmus durch die Patienten zu überwachen, musste das Studienteam des Sponsors die Patienten, die der Insulin-glargin-Gruppe zugewiesen wurden, und ihre letzte Insulindosis vor jeder Visite nach Studienbeginn kennen (keine Verblindung). Aus diesem Grund war das Team des Studiensponsors auch hinsichtlich der Tirzepatid-Patienten nicht verblindet. Das Studienteam hat sich jedoch nach Kräften bemüht, auch hinsichtlich der Tirzepatid-Dosierungen der Patienten verblindet zu bleiben. Die Beurteilung folgender Zielgrößen erfolgte verblindet (detailliertere Darstellung siehe Abschnitt 3.4.2 CSR): <ul style="list-style-type: none"> • Verdachtsfälle akuter und chronischer Pankreatitis;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle und kardiovaskuläre UE; • EKG.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Studie sollte die Überlegenheit von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin in Bezug auf den primären Endpunkt nachweisen, nämlich der Änderung des HbA_{1c}-Werts von Studienbeginn bis zu Woche 52. Dabei diene der Nachweis der Nichtunterlegenheit der einmal wöchentlichen Tirzepatid-Gabe gegenüber der täglichen Insulin-Gabe (ein klinisch relevantes Ereignis) als Ausweichoption. Dies wurde als primärer Endpunkt festgelegt.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, erfolgten alle Tests zu den Behandlungseffekten mit einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 0,05. Berechnet wurden sie mit einem zweiseitigen Konfidenzintervall von 95%.</p> <p>Beim Vergleich der Wirksamkeit von Tirzepatid mit Insulin glargin sind zwei Messgrößen von Interesse. Die erste Messgröße ist die „Wirksamkeits-Messgröße“ (efficacy estimand). Sie stellt die Wirksamkeit vor dem Absetzen des Studienmedikaments dar, und zwar ohne die störenden Auswirkungen einer antihyperglykämischen Notfalltherapie. Die zweite Messgröße ist die „Behandlungsregime-Messgröße“ (treatment-regimen estimand). Sie gibt die Wirksamkeit unabhängig von der Einhaltung des Studienmedikaments oder der Einleitung einer antidiabetischen Notfalltherapie an. Analysen, die auf die „Behandlungsregime-Messgröße“ ausgerichtet waren, wurden als Sensitivitätsanalysen betrachtet.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes</p> <p><u>Änderung des HbA_{1c}-Werts</u></p> <p>Die primäre Analyse des HbA_{1c}-Werts erfolgte mittels MMRM.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p><u>Änderung des Körpergewichts</u></p> <p>Die Analyse des Körpergewichts erfolgte mittels MMRM.</p> <p><u>Anteil der Patienten mit erreichten HbA_{1c}-Zielwerten</u></p> <p>Der Anteil der Patienten mit erreichten HbA_{1c}-Zielwerten wurde durch eine logistische Regression mit Imputation fehlender Werte durch MMRM bestimmt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Subgruppenanalysen beschränken sich auf die Wirksamkeitsendpunkte HbA _{1c} und Körpergewicht von Studienbeginn bis Woche 52. Für die häufigsten UE wurden ebenfalls Subgruppenanalysen vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Folgende Subgruppenanalysen wurden für HbA_{1c} und das Körpergewicht vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 versus ≥65 Jahre; Altersgruppe 1); • Alter (<75 versus ≥75 Jahre; Altersgruppe 2); • BMI zu Studienbeginn (<27 kg/m² versus ≥27 kg/m²; Gruppe 1); • BMI zu Studienbeginn (<30 kg/m² versus ≥30 bis <35 kg/m² vs. ≥35 kg/m², Gruppe 2); • Diabetesdauer (< Median versus ≥ Median, Gruppe 1); • Diabetesdauer (≤5 Jahre versus >5 bis ≤10 Jahre vs. >10 Jahre, Gruppe 2); • eGFR-Wert zu Studienbeginn (<60 mL/min/1,73 m² versus ≥60 mL/min/1,73 m²); • Ethnie; • HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn (≤8,5% versus >8,5%); • Anwendung oraler Antidiabetika zu Studienbeginn (Metformin allein; Metformin + SU; Metformin + SGLT 2-Hemmer, Metformin + SU + SGLT 2-Hemmer, sonstige); • Abstammung; • Region (USA versus außerhalb der USA) und • Geschlecht. <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden für die häufigsten UE vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 versus ≥65 Jahre; Altersgruppe 1); • Alter (<75 versus ≥75 Jahre; Altersgruppe 2); • BMI zu Studienbeginn (<27 kg/m² versus ≥27 kg/m²; Gruppe 1); • BMI zu Studienbeginn (<30 kg/m² versus ≥30 bis <35 kg/m² vs. ≥35 kg/m²; Gruppe 2); • eGFR-Wert zu Studienbeginn (<60 mL/min/1,73 m² versus ≥60 mL/min/1,73 m²); • Ethnie (Hispanisch oder Latino versus Nicht-Hispanisch oder Nicht-Latino); • Abstammung; • Geschlecht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
	jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5 mg Tirzepatid</th> <th>10 mg Tirzepatid</th> <th>15 mg Tirzepatid</th> <th>Insulin glargin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>32</td> <td>34</td> <td>41</td> <td>122</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>32</td> <td>34</td> <td>41</td> <td>122</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>32</td> <td>34</td> <td>41</td> <td>122</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Teilpopulation ausgewertet, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.</p> <p>Die unter c) genannten Werte beziehen sich auf mITT – FAS.</p>		5 mg Tirzepatid	10 mg Tirzepatid	15 mg Tirzepatid	Insulin glargin	a)	32	34	41	122	b)	32	34	41	122	c)	32	34	41	122
	5 mg Tirzepatid	10 mg Tirzepatid	15 mg Tirzepatid	Insulin glargin																		
a)	32	34	41	122																		
b)	32	34	41	122																		
c)	32	34	41	122																		
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe CONSORT-Flussdiagramm im Anschluss an die Tabelle.																				
14	Aufnahme / Rekrutierung																					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienzeitraum: 20. November 2018 (erster Patient, erste Visite) bis 22. April 2021 (letzter Patient, letzte Visite).																				
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.																				
a: nach CONSORT 2010.																						

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

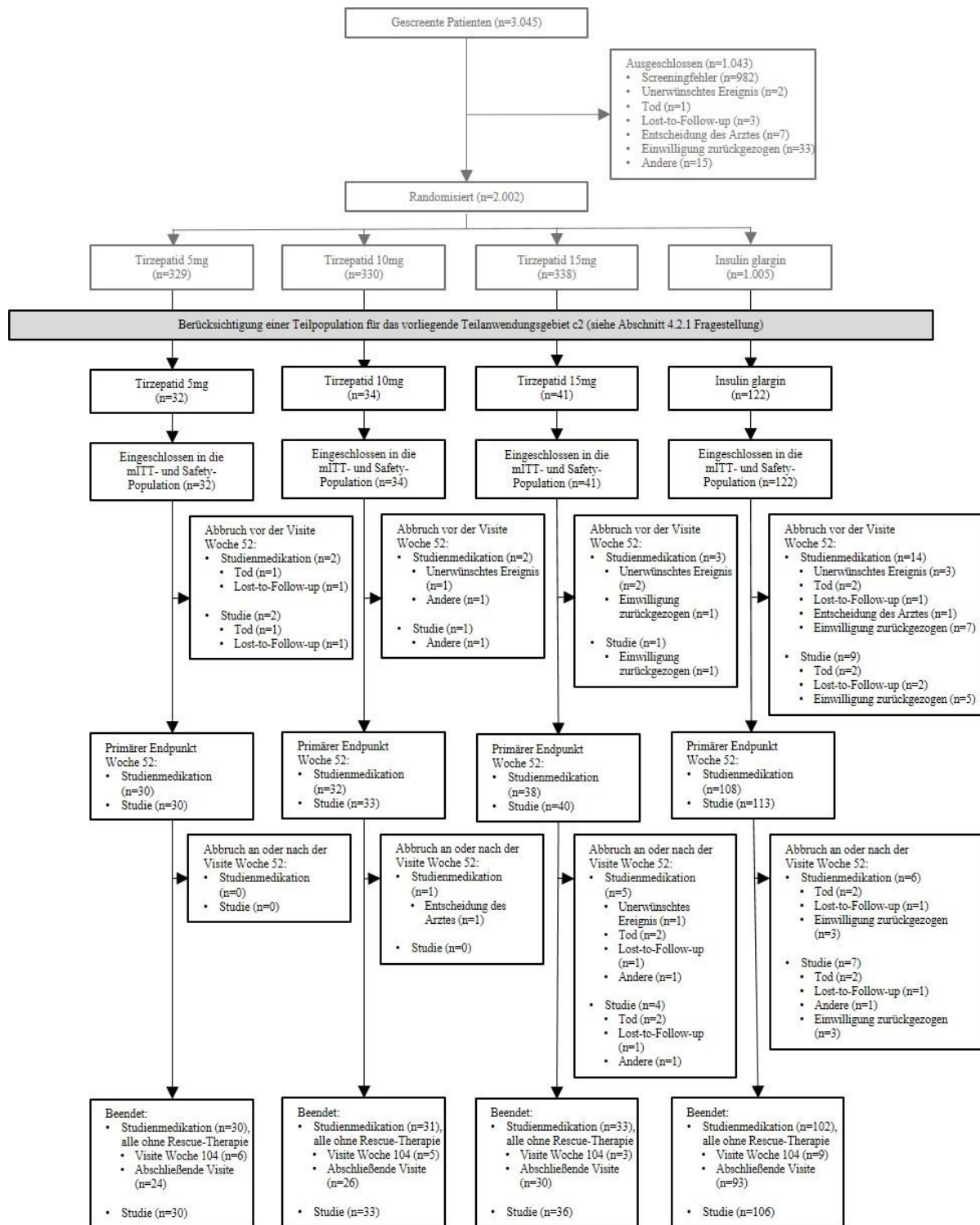


Abbildung 14 (Anhang): Patientenfluss gemäß CONSORT – Studie SURPASS-4, für das vorliegende Anwendungsgebiet (c2) ausgewertete Teilpopulation

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SURPASS-4

Studie: **SURPASS-4**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [22]	A
Publikation [15, 132, 133, 137–139]	B
Studienregistereinträge [132–136]	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

A-C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte mittels Interaktivem Web-Dialogsystem (IWRS).

A-C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte mittels Interaktivem Web-Dialogsystem (IWRS).

A-C

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

A-C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-C

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A-C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels Interaktivem Web-Dialogsystem (IWRS). Die Studie war unverblindet, allerdings führt eine nicht vorhandene Verblindung aufgrund optischer Unterschiede bzw. unterschiedlicher Therapiekonzepte der Studienmedikationen nicht zu einer Abstufung der Qualitätsbewertung [44]. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

A-C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings von einem externen, von Lilly unabhängigen und hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindeten Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-C

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

A-C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings von einem externen, von Lilly unabhängigen und hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindeten Ärztekomitee mit kardiologischer Expertise adjudiziert. Das Intention-to-Treat-Prinzip (ITT) wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: HbA_{1c}-Wert**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings handelte es sich hierbei um einen Laborparameter, bei dem eine subjektive Interpretation ausgeschlossen war.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-C

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

A-C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings handelte es sich hierbei um einen Laborparameter, bei dem eine subjektive Interpretation ausgeschlossen war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

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

Berichterstattung (prädefinierte Analyse) noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-C

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

Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings erfolgte die Messung des Körpergewichts gemäß standardisierter Messprotokolle der WHO und unterlag keiner subjektiven Interpretation (Verwendung einer kalibrierten elektronischen Waage).

A-C

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A-C

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-C

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

A-C

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings erfolgte die Messung des Körpergewichts gemäß standardisierter Messprotokolle der WHO und unterlag keiner subjektiven Interpretation (Verwendung einer kalibrierten elektronischen Waage). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung

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

herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (prädefinierte Analyse) noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Renale Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert) bzw. ist durch die zugrunde liegenden Ereignisse (Nierentransplantation, Beginn einer Dialyse, Tod) objektiv dokumentierbar.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte entsprechend einer diesbezüglich durchgeführten publizierten Analyse die gesamte Studienpopulation betreffend [137] sowie aufgrund der Relevanz des Endpunkts zur Beurteilung der Prognose von Nierenerkrankungen in klinischen Studien (Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr, Slope) [140–142].

A-C

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

A-C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings unterliegt der Endpunkt keiner subjektiven Interpretation (Laborwert)

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

bzw. ist durch die zugrunde liegenden Ereignisse (Nierentransplantation, Beginn einer Dialyse, Tod) objektiv dokumentierbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte entsprechend einer diesbezüglich durchgeführten publizierten Analyse der gesamten Studienpopulation betreffend [137] sowie aufgrund der Relevanz des Endpunkts zur Beurteilung der Prognose von Nierenerkrankungen in klinischen Studien [140–142]. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A-C

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, eine Verzerrung ist daher insbesondere für patientenberichtete Endpunkte nicht auszuschließen.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A-C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-C

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

ja nein

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

Die Rücklaufquoten lagen bei über 90% und es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

A-C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, eine Verzerrung ist daher insbesondere für patientenberichtete Endpunkte nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf

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

sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten lagen bei über 90% und es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

A-C

Endpunkt: Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, eine Verzerrung ist daher insbesondere für patientenberichtete Endpunkte nicht auszuschließen.

A-C

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A-C

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-C

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

ja nein

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

Die Rücklaufquoten lagen bei über 90% und es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

A-C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, eine Verzerrung ist daher insbesondere für patientenberichtete Endpunkte nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf

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

sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten lagen bei über 90% und es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

A-C

Endpunkt: Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, eine Verzerrung ist daher insbesondere für patientenberichtete Endpunkte nicht auszuschließen.

A-C

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A-C

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-C

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

ja nein

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

Die Rücklaufquoten lagen bei über 90% und es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

A-C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, eine Verzerrung ist daher insbesondere für patientenberichtete Endpunkte nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf

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

sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten lagen bei über 90% und es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

A-C

Endpunkt: Therapiezufriedenheit mittels DTSQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, eine Verzerrung ist daher insbesondere für patientenberichtete Endpunkte nicht auszuschließen.

A-C

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A-C

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A-C

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

ja nein

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

Die Rücklaufquoten lagen bei über 90% und es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

A-C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, eine Verzerrung ist daher insbesondere für patientenberichtete Endpunkte nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf

sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten lagen bei über 90% und es bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

A-C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das

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

Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A, B

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

Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch wurden die zugrundeliegenden Ereignisse nach klaren, prädefinierten Regeln bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse objektiv erhoben.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch wurden die zugrundeliegenden Ereignisse nach klaren, prädefinierten Regeln bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf

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

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

Endpunkt: UE, die zu einer Hospitalisierung führten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch wurden die zugrundeliegenden Ereignisse nach klaren, prädefinierten Regeln bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse objektiv erhoben.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, jedoch wurden die zugrundeliegenden Ereignisse nach klaren, prädefinierten Regeln bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf

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

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

Endpunkt: UE, die zum Behandlungsabbruch führten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Der Endpunkt unterliegt grundsätzlich einer subjektiven Erhebung.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt unterliegt grundsätzlich einer subjektiven Erhebung. Aufgrund der fehlenden Verblindung und subjektiven Erhebung wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A, B

Endpunkt: Schwere Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Schwere Hypoglykämien wurden zwar unverblindet erhoben, allerdings war durch die Operationalisierung des Endpunkts eine objektive Bewertung möglich.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Schwere Hypoglykämien wurden zwar unverblindet erhoben, allerdings war durch die Operationalisierung des Endpunkts eine objektive Bewertung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

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

noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

Endpunkt: Nächtliche schwere Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nächtliche schwere Hypoglykämien wurden zwar unverblindet erhoben, allerdings war durch die Operationalisierung des Endpunkts eine objektive Bewertung möglich.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Nächtliche schwere Hypoglykämien wurden zwar unverblindet erhoben, allerdings war durch die Operationalisierung des Endpunkts eine objektive Bewertung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

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

Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

Endpunkt: Schwere anhaltende Hyperglykämie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Ereignis Schwere anhaltende Hyperglykämie wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund der zugrundeliegenden ausschließlich objektiv interpretierbaren Blutzuckerwerte keinen ergebnisverzerrenden Einfluss.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Das Ereignis Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte, wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund der zugrundeliegenden ausschließlich objektiv interpretierbaren Blutzuckerwerte keinen ergebnisverzerrenden Einfluss. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es

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

finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

Endpunkt: Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien wurden zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund des gleichzeitig erhobenen ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes keinen ergebnisverzerrenden Einfluss.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien wurden zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund des gleichzeitig erhobenen ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes keinen ergebnisverzerrenden Einfluss. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur

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

Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

Endpunkt: Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien wurden zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund des gleichzeitig erhobenen ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes keinen ergebnisverzerrenden Einfluss.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien wurden zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund des gleichzeitig erhobenen ausschließlich objektiv interpretierbaren Plasmaglukosewertes keinen ergebnisverzerrenden Einfluss. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur

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

Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

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

Pankreatitis-bezogene Ereignisse basieren auf von einem unabhängigen Ärztekomitee adjudizierten Ereignissen. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings ergibt sich durch diese verblindete Bewertung eine erhöhte Validität.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Pankreatitis-bezogene Ereignisse basieren auf von einem unabhängigen Ärztekomitee adjudizierten Ereignissen. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings ergibt sich durch diese verblindete Bewertung eine erhöhte Validität. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung

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

herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

Endpunkt: Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Ereignis Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings war durch das Konsultieren eines Schilddrüsenspezialisten bzw. ggf. Endokrinologen eine objektive Bewertung möglich.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Das Ereignis Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings war durch das Konsultieren eines Schilddrüsenspezialisten bzw. ggf. Endokrinologen eine objektive Bewertung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen

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

Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

Endpunkt: Malignitäten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

A, B

1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das

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

Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A, B

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

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse basieren auf von einem unabhängigen Ärztekomitee adjudizierten Ereignissen. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings ergibt sich durch diese verblindete Bewertung eine erhöhte Validität.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse basieren auf von einem unabhängigen Ärztekomitee adjudizierten Ereignissen. Der Endpunkt wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings ergibt sich durch diese verblindete Bewertung eine erhöhte Validität. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung

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

herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

Endpunkt: Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Ereignis Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund der zugrundeliegenden ausschließlich objektiv interpretierbaren EKGs keinen ergebnisverzerrenden Einfluss.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Das Ereignis Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund der zugrundeliegenden ausschließlich objektiv interpretierbaren EKGs keinen ergebnisverzerrenden Einfluss. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur

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

Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

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

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das

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

Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A, B

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

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A, B

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

Das Ereignis Diabetische Retinopathien wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund der zugrundeliegenden objektiv interpretierbaren Funduskopie, die von einem qualifizierten Augenspezialisten vorgenommen wurde, keinen ergebnisverzerrenden Einfluss

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Das Ereignis Diabetische Retinopathien wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings hat dies aufgrund der zugrundeliegenden objektiv interpretierbaren Funduskopie, die von einem qualifizierten Augenspezialisten vorgenommen wurde, keinen ergebnisverzerrenden Einfluss. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich

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

in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

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

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A, B

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

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das

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

Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A, B

Endpunkt: Schwere gastrointestinale Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das

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

Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A, B

Endpunkt: Akute renale Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das

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

Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A, B

Endpunkt: Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A, B

Endpunkt: Amputation / periphere Revaskularisation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Ereignis Amputation / periphere Revaskularisation wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings sind die der Auswertung zugrundeliegenden PTs „Amputation“ und „Peripheral revascularization“ verzerrungsfrei und objektiv dokumentierbar.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Das Ereignis Amputation / periphere Revaskularisation wurde zwar unverblindet erhoben, allerdings sind die der Auswertung zugrundeliegenden PTs „Amputation“ und „Peripheral revascularization“ verzerrungsfrei und objektiv dokumentierbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung

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

herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

A, B

Endpunkt: Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

A, B

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A, B

Endpunkt: Dehydrierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, daher ist eine Verzerrung dieses Endpunkts nicht auszuschließen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich in den zur Bewertung herangezogenen Unterlagen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte, die das

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

Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

A, B

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

- unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

- nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

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

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

 ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

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

Anhang 4-G: Zusätzliche Analysen zu den gepoolten Tirzepatid-Studienarmen

Anhang 4-G.1: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Anhang 4-G.1.1: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC (jeglicher Schweregrad, ≥ 10 Patienten oder $\geq 10\%$ in jeglichem Behandlungsarm) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1 - 2 Behandlungsarme)

Seite 1 von 1
18:33 14APR2022
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP ALL Pat. mit Ereignis n/N (%)	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP_ALL vs Insulin Glargine		
			RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Systemorganklasse)					
Cardiac disorders	11/107 (10,28)	12/122 (9,84)	1,045 [0,481; 2,271] >,9999	1,050 [0,443; 2,489] >,9999	0,004 [-0,074; 0,083] >,9999
Gastrointestinal disorders	44/107 (41,12)	12/122 (9,84)	4,181 [2,333; 7,490] <,0001	6,402 [3,149; 13,015] <,0001	0,313 [0,206; 0,420] <,0001
General disorders and administration site conditions	14/107 (13,08)	12/122 (9,84)	1,330 [0,644; 2,749] 0,5324	1,380 [0,608; 3,130] 0,5324	0,032 [-0,050; 0,115] 0,5324
Infections and infestations	28/107 (26,17)	37/122 (30,33)	0,863 [0,569; 1,309] 0,5574	0,814 [0,457; 1,452] 0,5574	-0,042 [-0,158; 0,075] 0,5574
Injury, poisoning and procedural complications	6/107 (5,61)	13/122 (10,66)	0,526 [0,207; 1,336] 0,2303	0,498 [0,182; 1,360] 0,2303	-0,050 [-0,120; 0,020] 0,2303
Investigations	14/107 (13,08)	13/122 (10,66)	1,228 [0,604; 2,495] 0,6821	1,262 [0,565; 2,820] 0,6821	0,024 [-0,060; 0,108] 0,6821
Metabolism and nutrition disorders	11/107 (10,28)	10/122 (8,20)	1,254 [0,555; 2,837] 0,6500	1,283 [0,522; 3,152] 0,6500	0,021 [-0,055; 0,096] 0,6500

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

Musculoskeletal and connective tissue disorders	8/107 (7,48)	19/122 (15,57)	0,480 [0,219; 1,052] 0,0663	0,438 [0,183; 1,047] 0,0663	-0,081 [-0,162; 0,000] 0,0663
Nervous system disorders	14/107 (13,08)	16/122 (13,11)	0,998 [0,511; 1,947] >,9999	0,997 [0,462; 2,153] >,9999	0,000 [-0,088; 0,087] >,9999
Surgical and medical procedures	10/107 (9,35)	8/122 (6,56)	1,425 [0,584; 3,480] 0,4692	1,469 [0,558; 3,869] 0,4692	0,028 [-0,043; 0,098] 0,4692

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC = System Organ Class; TZP = tirzepatide; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus..
Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_ae_socrr_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_ae_socrr_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-G.1.2: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach PT (jeglicher Schweregrad, ≥ 10 Patienten oder $\geq 10\%$ in jeglichem Behandlungsarm) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1 - 2 Behandlungsarme)

Seite 1 von 1
18:21 14APR2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP ALL	Insulin Glargine	TZP ALL vs Insulin Glargine		
			RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Diarrhoea	19/107 (17,76)	4/122 (3,28)	5,416 [1,902; 15,423] 0,0003	6,369 [2,093; 19,385] 0,0003	0,145 [0,066; 0,224] 0,0003
Nausea	23/107 (21,50)	3/122 (2,46)	8,741 [2,700; 28,300] <,0001	10,861 [3,158; 37,349] <,0001	0,190 [0,108; 0,273] <,0001
Vomiting	11/107 (10,28)	2/122 (1,64)	6,271 [1,422; 27,662] 0,0076	6,875 [1,488; 31,761] 0,0076	0,086 [0,025; 0,148] 0,0076

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT = Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_ae_ptrr_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_ae_ptrr_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

Anhang 4-G.1.3: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC

Nicht zutreffend, da die laut Verfahrensordnung festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung nicht erreicht wurden.

Anhang 4-G.1.4: Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT

Nicht zutreffend, da die laut Verfahrensordnung festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung nicht erreicht wurden.

Anhang 4-G.1.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC (≥ 10 Patienten oder $\geq 5\%$ in jeglichem Behandlungsarm) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1 - 2 Behandlungsarme)

Seite 1 von 1
18:34 14APR2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP_ALL	Insulin Glargine	TZP_ALL vs Insulin Glargine		
			RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Systemorganklasse)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Cardiac disorders	7/107 (6,54)	7/122 (5,74)	1,140 [0,413; 3,146] >,9999	1,150 [0,390; 3,391] >,9999	0,008 [-0,054; 0,070] >,9999
Infections and infestations	5/107 (4,67)	4/122 (3,28)	1,425 [0,393; 5,172] 0,7372	1,446 [0,378; 5,529] 0,7372	0,014 [-0,037; 0,065] 0,7372

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC = System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..
Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_sae_socrr_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_sae_socrr_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

Anhang 4-G.1.6: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT

Nicht zutreffend, da die laut Verfahrensordnung festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung nicht erreicht wurden.

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

Anhang 4-G.1.7: UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC und PT

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (2 Arms)

Page 1 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP ALL (N=107)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	1	(0.9)	3	(2.5)	4	(1.7)
MILD	0		0		0	
MODERATE	0		1	(0.8)	1	(0.4)
SEVERE	1	(0.9)	2	(1.6)	3	(1.3)
Acute myocardial infarction	1	(0.9)	0		1	(0.4)
MILD	0		0		0	
MODERATE	0		0		0	
SEVERE	1	(0.9)	0		1	(0.4)
Angina unstable	0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0	
MODERATE	0		1	(0.8)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide.

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (2 Arms)

Page 2 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP_ALL (N=107)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SEVERE	0		0		0	
Cardiac failure congestive	0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0	
MODERATE	0		0		0	
SEVERE	0		1	(0.8)	1	(0.4)
Cardiogenic shock	0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0	
MODERATE	0		0		0	
SEVERE	0		1	(0.8)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide.

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t2_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (2 Arms)

Page 3 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP_ALL (N=107)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	3	(2.8)	0		3	(1.3)
MILD	1	(0.9)	0		1	(0.4)
MODERATE	1	(0.9)	0		1	(0.4)
SEVERE	1	(0.9)	0		1	(0.4)
Abdominal pain	2	(1.9)	0		2	(0.9)
MILD	0		0		0	
MODERATE	1	(0.9)	0		1	(0.4)
SEVERE	1	(0.9)	0		1	(0.4)
Nausea	1	(0.9)	0		1	(0.4)
MILD	1	(0.9)	0		1	(0.4)
MODERATE	0		0		0	

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide.

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t2_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (2 Arms)

Page 4 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP_ALL (N=107)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SEVERE	0		0		0	
Infections and infestations	2	(1.9)	0		2	(0.9)
MILD	0		0		0	
MODERATE	1	(0.9)	0		1	(0.4)
SEVERE	1	(0.9)	0		1	(0.4)
COVID-19 pneumonia	1	(0.9)	0		1	(0.4)
MILD	0		0		0	
MODERATE	0		0		0	
SEVERE	1	(0.9)	0		1	(0.4)
Cellulitis	1	(0.9)	0		1	(0.4)
MILD	0		0		0	

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide.

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t2_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (2 Arms)

Page 5 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP_ALL (N=107)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
MODERATE	1	(0.9)	0		1	(0.4)
SEVERE	0		0		0	
Investigations	1	(0.9)	0		1	(0.4)
MILD	0		0		0	
MODERATE	0		0		0	
SEVERE	1	(0.9)	0		1	(0.4)
Weight decreased	1	(0.9)	0		1	(0.4)
MILD	0		0		0	
MODERATE	0		0		0	

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide.

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t2_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (2 Arms)

Page 6 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP_ALL (N=107)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SEVERE	1	(0.9)	0		1	(0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0		3	(2.5)	3	(1.3)
MILD	0		1	(0.8)	1	(0.4)
MODERATE	0		0		0	
SEVERE	0		2	(1.6)	2	(0.9)
Invasive ductal breast carcinoma	0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0	
MODERATE	0		0		0	
SEVERE	0		1	(0.8)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide.

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_dae_list_popl.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_dae_list_popl.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (2 Arms)

Page 7 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP_ALL (N=107)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Laryngeal squamous cell carcinoma	0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		1	(0.8)	1	(0.4)
MODERATE	0		0		0	
SEVERE	0		0		0	
Lung adenocarcinoma	0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0	
MODERATE	0		0		0	
SEVERE	0		1	(0.8)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide.

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (2 Arms)

Page 8 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP_ALL (N=107)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0	
MODERATE	0		0		0	
SEVERE	0		1	(0.8)	1	(0.4)
Pulmonary embolism	0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0	
MODERATE	0		0		0	
SEVERE	0		1	(0.8)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide.

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-G.2: Subgruppenanalysen**Anhang 4-G.2.1: HbA_{1c}-Wert**

Ergebnisse für die Veränderung des HbA_{1c} (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 1 of 31
18:17 15SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 4 (Visit 7)	107 8,54 (0,79)	107 -0,769 (0,052)	122 8,28 (0,81)	117 -0,461 (0,054)	-0,309 [-0,45;-0,16] <0,0001 -0,5498 [-0,82;-0,28]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 8 (Visit 11)		101 -1,356 (0,069)		114 -0,844 (0,067)	-0,512 [-0,70;-0,32] <0,0001 -0,7248 [-1,00;-0,45]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 12 (Visit 13)		103 -1,724 (0,073)		117 -1,102 (0,074)	-0,621 [-0,82;-0,42] <0,0001 -0,8052 [-1,08;-0,53]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 16 (Visit 15)		96 -1,986 (0,083)		104 -1,257 (0,086)	-0,730 [-0,97;-0,49] <0,0001 -0,8598 [-1,15;-0,57]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 20 (Visit 16)		82 -2,083 (0,093)		97 -1,261 (0,091)	-0,822 [-1,08;-0,57] <0,0001 -0,9413 [-1,25;-0,63]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 2 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 24 (Visit 18)		93 -2,210 (0,087)		96 -1,355 (0,091)	-0,855 [-1,10;-0,61] <0,0001 -0,9882 [-1,29;-0,69]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 42 (Visit 23)		99 -2,296 (0,092)		102 -1,382 (0,087)	-0,914 [-1,16;-0,67] <0,0001 -1,0183 [-1,31;-0,72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 52 (Visit 24)		101 -2,266 (0,088)		107 -1,374 (0,095)	-0,892 [-1,15;-0,64] <0,0001 -0,9539 [-1,24;-0,67]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Average		107 NE (NE)		119 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65	Week 4 (Visit 7)	68 8,61 (0,77)	68 -0,875 (0,064)	66 8,39 (0,69)	63 -0,575 (0,064)	-0,300 [-0,48;-0,12] 0,0012 -0,5778 [-0,93;-0,23]	0,6618

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Page 3 of 31
 18:17 15SEP2022
 PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65	Week 8 (Visit 11)		67 -1,496 (0,086)		61 -1,012 (0,074)	-0,483 [-0,71;-0,26] <0,0001 -0,7454 [-1,10;-0,39]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65	Week 12 (Visit 13)		65 -1,878 (0,091)		63 -1,338 (0,079)	-0,540 [-0,78;-0,30] <0,0001 -0,7915 [-1,15;-0,43]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65	Week 16 (Visit 15)		62 -2,104 (0,106)		55 -1,488 (0,089)	-0,616 [-0,89;-0,34] <0,0001 -0,8146 [-1,19;-0,44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65	Week 20 (Visit 16)		54 -2,224 (0,126)		52 -1,501 (0,104)	-0,723 [-1,05;-0,40] <0,0001 -0,8538 [-1,25;-0,46]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65	Week 24 (Visit 18)		61 -2,340 (0,117)		53 -1,571 (0,105)	-0,769 [-1,08;-0,46] <0,0001 -0,9067 [-1,29;-0,52]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 4 of 31
18:17 15SEP2022
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65	Week 42 (Visit 23)		63 -2,500 (0,116)		59 -1,510 (0,118)	-0,990 [-1,32;-0,66] <0,0001 -1,0802 [-1,46;-0,70]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65	Week 52 (Visit 24)		64 -2,502 (0,110)		60 -1,513 (0,120)	-0,989 [-1,31;-0,67] <0,0001 -1,0975 [-1,48;-0,72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Pooled Age Group 1 <65	Average		68 NE (NE)		64 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65	Week 4 (Visit 7)	39 8,41 (0,82)	39 -0,589 (0,085)	56 8,14 (0,92)	54 -0,322 (0,087)	-0,268 [-0,51;-0,03] 0,0289 -0,4495 [-0,87;-0,03]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65	Week 8 (Visit 11)		34 -1,118 (0,111)		53 -0,641 (0,112)	-0,477 [-0,79;-0,16] 0,0032 -0,6315 [-1,07;-0,19]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 5 of 31
18:17 15SEP2022
PDEP

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65	Week 12 (Visit 13)		38 -1,455 (0,111)		54 -0,824 (0,123)	-0,632 [-0,96;-0,30] 0,0003 -0,7698 [-1,20;-0,34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65	Week 16 (Visit 15)		34 -1,778 (0,132)		49 -0,997 (0,147)	-0,781 [-1,18;-0,39] 0,0002 -0,8407 [-1,30;-0,38]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65	Week 20 (Visit 16)		28 -1,834 (0,121)		45 -0,970 (0,146)	-0,864 [-1,25;-0,48] <0,0001 -0,9952 [-1,49;-0,50]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65	Week 24 (Visit 18)		32 -1,999 (0,121)		43 -1,085 (0,150)	-0,915 [-1,30;-0,53] <0,0001 -1,0522 [-1,54;-0,56]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65	Week 42 (Visit 23)		36 -1,944 (0,138)		43 -1,223 (0,128)	-0,721 [-1,10;-0,34] 0,0003 -0,8632 [-1,33;-0,40]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 6 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65	Week 52 (Visit 24)		37 -1,872 (0,132)		47 -1,216 (0,146)	-0,656 [-1,05;-0,26] 0,0013 -0,7142 [-1,16;-0,27]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=65	Average		39 NE (NE)		55 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex F	Week 4 (Visit 7)	37 8,38 (0,66)	37 -0,764 (0,087)	32 8,40 (0,81)	30 -0,457 (0,103)	-0,307 [-0,58;-0,04] 0,0261 -0,5629 [-1,05;-0,07]	0,7460
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex F	Week 8 (Visit 11)		35 -1,321 (0,102)		29 -0,796 (0,134)	-0,526 [-0,86;-0,19] 0,0027 -0,7977 [-1,31;-0,29]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex F	Week 12 (Visit 13)		37 -1,637 (0,119)		30 -0,961 (0,161)	-0,675 [-1,08;-0,27] 0,0013 -0,8461 [-1,35;-0,34]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 7 of 31
18:17 15SEP2022
PDEP

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex F	Week 16 (Visit 15)		36 -1,815 (0,149)		26 -1,006 (0,242)	-0,809 [-1,38;-0,24] 0,0060 -0,7708 [-1,29;-0,25]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex F	Week 20 (Visit 16)		29 -1,825 (0,180)		23 -0,929 (0,238)	-0,897 [-1,49;-0,30] 0,0037 -0,8564 [-1,43;-0,28]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex F	Week 24 (Visit 18)		33 -1,956 (0,161)		21 -1,144 (0,216)	-0,812 [-1,35;-0,27] 0,0037 -0,8550 [-1,43;-0,28]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex F	Week 42 (Visit 23)		37 -2,031 (0,164)		26 -1,180 (0,187)	-0,851 [-1,35;-0,35] 0,0011 -0,8690 [-1,39;-0,35]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex F	Week 52 (Visit 24)		37 -2,112 (0,157)		26 -1,206 (0,226)	-0,907 [-1,46;-0,36] 0,0016 -0,8713 [-1,40;-0,35]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 8 of 31
18:17 15SEP2022
PDEP

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N ^x LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N ^x LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Sex F	Average		37 NE (NE)		31 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	M	Week 4 (Visit 7)	70 8,62 (0,85)	70 -0,759 (0,067)	90 8,23 (0,81)	87 -0,470 (0,063)	-0,289 [-0,47;-0,11] 0,0019 -0,5028 [-0,82;-0,18]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	M	Week 8 (Visit 11)		66 -1,372 (0,092)		85 -0,870 (0,077)	-0,502 [-0,74;-0,26] <0,0001 -0,6932 [-1,02;-0,36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	M	Week 12 (Visit 13)		66 -1,756 (0,090)		87 -1,158 (0,081)	-0,597 [-0,84;-0,36] <0,0001 -0,8037 [-1,14;-0,47]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	M	Week 16 (Visit 15)		60 -2,051 (0,095)		78 -1,355 (0,076)	-0,696 [-0,94;-0,45] <0,0001 -0,9939 [-1,35;-0,64]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 9 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	M	Week 20 (Visit 16)		53 -2,193 (0,098)		74 -1,365 (0,089)	-0,828 [-1,09;-0,57] <0,0001 -1,1141 [-1,49;-0,74]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	M	Week 24 (Visit 18)		60 -2,312 (0,096)		75 -1,428 (0,095)	-0,884 [-1,15;-0,61] <0,0001 -1,1165 [-1,48;-0,75]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	M	Week 42 (Visit 23)		62 -2,419 (0,105)		76 -1,453 (0,095)	-0,966 [-1,25;-0,68] <0,0001 -1,1657 [-1,53;-0,80]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	M	Week 52 (Visit 24)		64 -2,333 (0,104)		81 -1,436 (0,098)	-0,897 [-1,18;-0,61] <0,0001 -1,0470 [-1,40;-0,70]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	M	Average		70 NE (NE)		88 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 10 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 4 (Visit 7)	33 8,54 (0,76)	33 -0,883 (0,101)	41 8,39 (0,91)	40 -0,440 (0,077)	-0,443 [-0,70;-0,19] 0,0008 -0,8320 [-1,31;-0,35]	0,4168
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 8 (Visit 11)		28 -1,380 (0,129)		39 -0,850 (0,099)	-0,531 [-0,85;-0,21] 0,0017 -0,8240 [-1,33;-0,32]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 12 (Visit 13)		31 -1,716 (0,122)		39 -1,147 (0,115)	-0,570 [-0,90;-0,24] 0,0011 -0,8143 [-1,30;-0,32]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 16 (Visit 15)		28 -1,952 (0,137)		31 -1,333 (0,113)	-0,619 [-0,97;-0,26] 0,0009 -0,9120 [-1,45;-0,38]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 20 (Visit 16)		23 -1,934 (0,163)		33 -1,332 (0,133)	-0,602 [-1,02;-0,18] 0,0056 -0,7810 [-1,33;-0,23]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 11 of 31
18:17 15SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 24 (Visit 18)		25 -2,071 (0,161)		32 -1,345 (0,138)	-0,725 [-1,15;-0,30] 0,0011 -0,9151 [-1,46;-0,37]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 42 (Visit 23)		30 -2,075 (0,184)		35 -1,405 (0,153)	-0,670 [-1,15;-0,19] 0,0066 -0,7033 [-1,21;-0,20]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 52 (Visit 24)		29 -2,126 (0,170)		35 -1,408 (0,155)	-0,718 [-1,18;-0,26] 0,0026 -0,7837 [-1,29;-0,27]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 2 <30	Average		33 NE (NE)		40 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35	Week 4 (Visit 7)	44 8,57 (0,82)	44 -0,665 (0,083)	49 8,29 (0,85)	47 -0,523 (0,087)	-0,142 [-0,38;0,10] 0,2438 -0,2474 [-0,66;0,17]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 12 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35	Week 8 (Visit 11)		43 -1,353 (0,118)		45 -0,948 (0,108)	-0,405 [-0,72;-0,09] 0,0136 -0,5402 [-0,97;-0,11]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35	Week 12 (Visit 13)		43 -1,707 (0,118)		47 -1,144 (0,123)	-0,563 [-0,90;-0,22] 0,0014 -0,6938 [-1,12;-0,27]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35	Week 16 (Visit 15)		42 -2,073 (0,127)		44 -1,270 (0,168)	-0,803 [-1,22;-0,38] 0,0003 -0,8187 [-1,26;-0,38]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35	Week 20 (Visit 16)		38 -2,266 (0,130)		39 -1,254 (0,165)	-1,012 [-1,43;-0,59] <0,0001 -1,0945 [-1,57;-0,62]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35	Week 24 (Visit 18)		41 -2,378 (0,117)		40 -1,352 (0,160)	-1,026 [-1,42;-0,63] <0,0001 -1,1537 [-1,62;-0,68]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 13 of 31
18:17 15SEP2022
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35	Week 42 (Visit 23)		42 -2,502 (0,117)		38 -1,354 (0,143)	-1,147 [-1,52;-0,78] <0,0001 -1,4028 [-1,89;-0,91]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35	Week 52 (Visit 24)		43 -2,402 (0,118)		42 -1,380 (0,165)	-1,023 [-1,43;-0,62] <0,0001 -1,0966 [-1,55;-0,64]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=30 to <35	Average		44 NE (NE)		48 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35	Week 4 (Visit 7)	30 8,50 (0,82)	30 -0,794 (0,082)	32 8,10 (0,58)	30 -0,409 (0,121)	-0,385 [-0,68;-0,09] 0,0125 -0,6778 [-1,20;-0,16]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35	Week 8 (Visit 11)		30 -1,307 (0,095)		30 -0,702 (0,143)	-0,606 [-0,95;-0,26] 0,0010 -0,9082 [-1,44;-0,38]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 14 of 31
18:17 15SEP2022
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35	Week 12 (Visit 13)		29 -1,745 (0,120)		31 -1,004 (0,142)	-0,741 [-1,12;-0,37] 0,0002 -1,0209 [-1,56;-0,48]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35	Week 16 (Visit 15)		26 -1,880 (0,145)		29 -1,169 (0,128)	-0,711 [-1,10;-0,33] 0,0005 -0,9964 [-1,56;-0,44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35	Week 20 (Visit 16)		21 -1,941 (0,168)		25 -1,237 (0,156)	-0,704 [-1,16;-0,25] 0,0028 -0,8950 [-1,49;-0,30]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35	Week 24 (Visit 18)		27 -2,088 (0,159)		24 -1,365 (0,161)	-0,722 [-1,17;-0,27] 0,0022 -0,8916 [-1,47;-0,32]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35	Week 42 (Visit 23)		27 -2,197 (0,166)		29 -1,392 (0,147)	-0,804 [-1,25;-0,36] 0,0006 -0,9736 [-1,53;-0,42]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 15 of 31
18:17 15SEP2022
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35	Week 52 (Visit 24)		29 -2,204 (0,165)		30 -1,347 (0,152)	-0,856 [-1,31;-0,41] 0,0003 -0,9966 [-1,54;-0,46]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=35	Average		30 NE (NE)		31 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 4 (Visit 7)	96 8,56 (0,81)	96 -0,779 (0,056)	110 8,29 (0,84)	107 -0,483 (0,057)	-0,296 [-0,45;-0,14] 0,0003 -0,5180 [-0,80;-0,24]	0,6325
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 8 (Visit 11)		90 -1,360 (0,075)		103 -0,894 (0,070)	-0,466 [-0,67;-0,26] <0,0001 -0,6588 [-0,95;-0,37]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 12 (Visit 13)		92 -1,712 (0,075)		106 -1,145 (0,078)	-0,566 [-0,78;-0,35] <0,0001 -0,7422 [-1,03;-0,45]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 16 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 16 (Visit 15)		85 -1,982 (0,082)		94 -1,298 (0,092)	-0,684 [-0,93;-0,44] <0,0001 -0,8221 [-1,13;-0,52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 20 (Visit 16)		73 -2,084 (0,089)		90 -1,311 (0,097)	-0,773 [-1,03;-0,51] <0,0001 -0,9066 [-1,23;-0,58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 24 (Visit 18)		82 -2,213 (0,083)		90 -1,394 (0,098)	-0,819 [-1,07;-0,56] <0,0001 -0,9639 [-1,28;-0,65]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 42 (Visit 23)		88 -2,298 (0,090)		92 -1,411 (0,093)	-0,887 [-1,14;-0,63] <0,0001 -1,0223 [-1,33;-0,71]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 52 (Visit 24)		90 -2,252 (0,087)		96 -1,410 (0,101)	-0,841 [-1,11;-0,58] <0,0001 -0,9195 [-1,22;-0,62]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 17 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline BMI Group 3 <40	Average		96 NE (NE)		108 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40	Week 4 (Visit 7)	11 8,38 (0,66)	11 -0,643 (0,155)	12 8,13 (0,52)	10 -0,293 (0,145)	-0,349 [-0,79;0,09] 0,1127 -0,6853 [-1,53;0,16]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40	Week 8 (Visit 11)		11 -1,270 (0,181)		11 -0,403 (0,190)	-0,867 [-1,41;-0,32] 0,0035 -1,3568 [-2,26;-0,46]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40	Week 12 (Visit 13)		11 -1,779 (0,257)		11 -0,721 (0,197)	-1,058 [-1,73;-0,38] 0,0039 -1,3398 [-2,24;-0,44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40	Week 16 (Visit 15)		11 -1,943 (0,339)		10 -0,926 (0,173)	-1,017 [-1,81;-0,22] 0,0146 -1,0853 [-1,97;-0,20]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 18 of 31
18:17 15SEP2022
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40	Week 20 (Visit 16)		9 -1,985 (0,420)		7 -0,876 (0,210)	-1,109 [-2,09;-0,13] 0,0281 -1,0284 [-2,03;-0,03]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40	Week 24 (Visit 18)		11 -2,106 (0,397)		6 -0,996 (0,148)	-1,110 [-1,99;-0,23] 0,0162 -0,9617 [-1,96;0,04]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40	Week 42 (Visit 23)		11 -2,197 (0,417)		10 -1,111 (0,193)	-1,086 [-2,04;-0,13] 0,0280 -0,9594 [-1,83;-0,09]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40	Week 52 (Visit 24)		11 -2,343 (0,388)		11 -1,057 (0,172)	-1,285 [-2,17;-0,40] 0,0066 -1,2418 [-2,13;-0,36]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=40	Average		11 NE (NE)		11 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 19 of 31
18:17 15SEP2022
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 4 (Visit 7)	14 8,56 (0,75)	14 -0,651 (0,200)	14 8,02 (0,59)	14 -0,390 (0,145)	-0,261 [-0,77;0,24] 0,2962 -0,3884 [-1,11;0,34]	0,6469
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 8 (Visit 11)		14 -1,180 (0,217)		13 -0,895 (0,156)	-0,285 [-0,83;0,26] 0,2916 -0,3938 [-1,13;0,35]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 12 (Visit 13)		13 -1,404 (0,185)		14 -1,147 (0,090)	-0,257 [-0,68;0,16] 0,2177 -0,4785 [-1,22;0,26]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 16 (Visit 15)		10 -1,775 (0,143)		11 -1,217 (0,159)	-0,558 [-1,01;-0,10] 0,0178 -1,0861 [-1,97;-0,20]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 20 (Visit 16)		8 -2,002 (0,134)		12 -1,242 (0,073)	-0,759 [-1,09;-0,43] <0,0001 -2,3603 [-3,49;-1,23]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 20 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 24 (Visit 18)		10 -2,022 (0,143)		13 -1,353 (0,097)	-0,669 [-1,03;-0,30] 0,0009 -1,6209 [-2,54;-0,70]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 42 (Visit 23)		12 -2,198 (0,169)		11 -1,406 (0,148)	-0,792 [-1,26;-0,32] 0,0018 -1,4082 [-2,30;-0,52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 52 (Visit 24)		13 -2,159 (0,193)		12 -1,287 (0,184)	-0,872 [-1,42;-0,33] 0,0030 -1,2640 [-2,10;-0,43]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline eGFR Group 1 <60	Average		14 NE (NE)		14 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60	Week 4 (Visit 7)	93 8,54 (0,80)	93 -0,780 (0,053)	108 8,31 (0,83)	103 -0,476 (0,058)	-0,304 [-0,46;-0,15] 0,0001 -0,5509 [-0,84;-0,27]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 21 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60	Week 8 (Visit 11)		87 -1,375 (0,073)		101 -0,848 (0,073)	-0,527 [-0,73;-0,32] <0,0001 -0,7404 [-1,04;-0,44]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60	Week 12 (Visit 13)		90 -1,756 (0,076)		103 -1,102 (0,083)	-0,654 [-0,88;-0,43] <0,0001 -0,8301 [-1,12;-0,54]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60	Week 16 (Visit 15)		86 -1,993 (0,090)		93 -1,268 (0,096)	-0,724 [-0,98;-0,46] <0,0001 -0,8217 [-1,13;-0,52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60	Week 20 (Visit 16)		74 -2,083 (0,101)		85 -1,268 (0,103)	-0,815 [-1,10;-0,53] <0,0001 -0,8947 [-1,22;-0,57]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60	Week 24 (Visit 18)		83 -2,218 (0,095)		83 -1,359 (0,103)	-0,859 [-1,13;-0,58] <0,0001 -0,9543 [-1,28;-0,63]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 22 of 31
18:17 15SEP2022
PDEP

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60	Week 42 (Visit 23)		87 -2,289 (0,101)		91 -1,388 (0,096)	-0,901 [-1,18;-0,63] <0,0001 -0,9684 [-1,28;-0,66]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60	Week 52 (Visit 24)		88 -2,271 (0,096)		95 -1,395 (0,103)	-0,877 [-1,15;-0,60] <0,0001 -0,9169 [-1,22;-0,61]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>=60	Average		93 NE (NE)		105 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 4 (Visit 7)	24 8,54 (0,78)	24 -0,714 (0,074)	27 7,94 (0,67)	24 -0,509 (0,104)	-0,205 [-0,43;0,02] 0,0758 -0,4569 [-1,02;0,11]	0,5454
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 8 (Visit 11)		23 -1,402 (0,095)		26 -0,944 (0,122)	-0,458 [-0,74;-0,17] 0,0022 -0,8214 [-1,40;-0,25]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 23 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 12 (Visit 13)		23 -1,868 (0,114)		25 -1,175 (0,122)	-0,693 [-1,01;-0,38] <0,0001 -1,1749 [-1,78;-0,57]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 16 (Visit 15)		21 -2,111 (0,124)		21 -1,481 (0,086)	-0,630 [-0,93;-0,33] 0,0001 -1,2692 [-1,92;-0,62]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 20 (Visit 16)		18 -2,280 (0,123)		19 -1,479 (0,093)	-0,801 [-1,11;-0,49] <0,0001 -1,6758 [-2,41;-0,94]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 24 (Visit 18)		21 -2,403 (0,123)		20 -1,596 (0,116)	-0,806 [-1,15;-0,46] <0,0001 -1,4596 [-2,14;-0,78]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 42 (Visit 23)		21 -2,452 (0,130)		23 -1,372 (0,137)	-1,080 [-1,47;-0,69] <0,0001 -1,6866 [-2,37;-1,01]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 24 of 31
18:17 15SEP2022
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 52 (Visit 24)		22 -2,554 (0,126)		23 -1,496 (0,138)	-1,058 [-1,44;-0,67] <0,0001 -1,6516 [-2,32;-0,98]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Average		24 NE (NE)		26 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 4 (Visit 7)	48 8,68 (0,83)	48 -0,772 (0,097)	65 8,39 (0,88)	64 -0,391 (0,071)	-0,381 [-0,62;-0,14] 0,0019 -0,6189 [-1,00;-0,24]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 8 (Visit 11)		46 -1,276 (0,118)		61 -0,761 (0,097)	-0,516 [-0,82;-0,21] 0,0010 -0,6628 [-1,06;-0,27]	
BLOOD Hemoglobin A1C HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 12 (Visit 13)		46 -1,672 (0,120)		63 -1,005 (0,111)	-0,668 [-0,99;-0,34] <0,0001 -0,7841 [-1,18;-0,39]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 25 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 16 (Visit 15)		42 -1,963 (0,137)		56 -1,120 (0,137)	-0,843 [-1,23;-0,46] <0,0001 -0,8704 [-1,29;-0,45]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 20 (Visit 16)		35 -2,097 (0,159)		55 -1,135 (0,141)	-0,962 [-1,38;-0,54] <0,0001 -0,9558 [-1,40;-0,51]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 24 (Visit 18)		41 -2,203 (0,149)		52 -1,241 (0,142)	-0,962 [-1,37;-0,56] <0,0001 -0,9692 [-1,40;-0,54]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 42 (Visit 23)		45 -2,362 (0,153)		55 -1,371 (0,131)	-0,992 [-1,39;-0,59] <0,0001 -0,9972 [-1,41;-0,58]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Week 52 (Visit 24)		46 -2,309 (0,147)		57 -1,310 (0,151)	-0,999 [-1,41;-0,58] <0,0001 -0,9284 [-1,34;-0,52]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 26 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>10 years	Average		48 NE (NE)		64 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>5 to <=10 years	Week 4 (Visit 7)	35 8,35 (0,73)	35 -0,796 (0,076)	30 8,33 (0,72)	29 -0,581 (0,099)	-0,215 [-0,46;0,03] 0,0888 -0,4412 [-0,94;0,06]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>5 to <=10 years	Week 8 (Visit 11)		32 -1,400 (0,114)		27 -0,937 (0,108)	-0,463 [-0,78;-0,15] 0,0045 -0,7620 [-1,29;-0,23]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>5 to <=10 years	Week 12 (Visit 13)		34 -1,691 (0,118)		29 -1,257 (0,121)	-0,434 [-0,77;-0,09] 0,0130 -0,6439 [-1,15;-0,14]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>5 to <=10 years	Week 16 (Visit 15)		33 -1,911 (0,137)		27 -1,390 (0,138)	-0,521 [-0,91;-0,13] 0,0095 -0,6880 [-1,21;-0,16]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 27 of 31
18:17 15SEP2022
PDEP

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>5 to <=10 years	Week 20 (Visit 16)		29 -1,914 (0,155)		23 -1,346 (0,164)	-0,568 [-1,02;-0,12] 0,0144 -0,6990 [-1,26;-0,14]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>5 to <=10 years	Week 24 (Visit 18)		31 -2,083 (0,140)		24 -1,404 (0,158)	-0,679 [-1,10;-0,26] 0,0021 -0,8735 [-1,43;-0,32]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>5 to <=10 years	Week 42 (Visit 23)		33 -2,102 (0,163)		24 -1,460 (0,167)	-0,641 [-1,11;-0,17] 0,0079 -0,7213 [-1,26;-0,18]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>5 to <=10 years	Week 52 (Visit 24)		33 -2,018 (0,155)		27 -1,481 (0,142)	-0,537 [-0,96;-0,12] 0,0132 -0,6496 [-1,17;-0,13]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>5 to <=10 years	Average		35 NE (NE)		29 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 28 of 31
18:17 15SEP2022
PDEP

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 4 (Visit 7)	46 8,57 (0,70)	46 -0,920 (0,068)	45 8,43 (0,80)	43 -0,450 (0,087)	-0,470 [-0,69;-0,25] <0,0001 -0,9116 [-1,35;-0,47]	0,0735
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 8 (Visit 11)		44 -1,568 (0,078)		43 -0,812 (0,106)	-0,756 [-1,02;-0,49] <0,0001 -1,2381 [-1,70;-0,78]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 12 (Visit 13)		44 -1,970 (0,094)		43 -1,150 (0,117)	-0,820 [-1,12;-0,52] <0,0001 -1,1769 [-1,63;-0,72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 16 (Visit 15)		39 -2,240 (0,104)		35 -1,300 (0,181)	-0,941 [-1,36;-0,52] <0,0001 -1,0759 [-1,56;-0,59]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 20 (Visit 16)		35 -2,275 (0,123)		34 -1,333 (0,181)	-0,942 [-1,38;-0,51] <0,0001 -1,0403 [-1,54;-0,54]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 29 of 31
18:17 15SEP2022
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 24 (Visit 18)		41 -2,457 (0,115)		34 -1,466 (0,161)	-0,992 [-1,39;-0,60] <0,0001 -1,1893 [-1,68;-0,70]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 42 (Visit 23)		42 -2,452 (0,116)		36 -1,488 (0,145)	-0,965 [-1,33;-0,59] <0,0001 -1,1921 [-1,68;-0,71]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 52 (Visit 24)		44 -2,419 (0,114)		40 -1,497 (0,159)	-0,922 [-1,31;-0,53] <0,0001 -1,0422 [-1,50;-0,59]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Geographic Region 7 Non-OECD	Average		46 NE (NE)		44 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 4 (Visit 7)	61 8,51 (0,86)	61 -0,654 (0,074)	77 8,19 (0,81)	74 -0,468 (0,068)	-0,186 [-0,38;0,01] 0,0631 -0,3200 [-0,66;0,02]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 30 of 31
18:17 15SEP2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 8 (Visit 11)		57 -1,186 (0,102)		71 -0,869 (0,086)	-0,317 [-0,58;-0,05] 0,0187 -0,4253 [-0,78;-0,07]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 12 (Visit 13)		59 -1,536 (0,100)		74 -1,078 (0,095)	-0,457 [-0,73;-0,19] 0,0011 -0,5761 [-0,93;-0,23]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 16 (Visit 15)		57 -1,777 (0,113)		69 -1,224 (0,087)	-0,552 [-0,83;-0,27] 0,0002 -0,7020 [-1,06;-0,34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 20 (Visit 16)		47 -1,908 (0,125)		63 -1,227 (0,097)	-0,681 [-0,99;-0,37] <0,0001 -0,8447 [-1,24;-0,45]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 24 (Visit 18)		52 -2,002 (0,116)		62 -1,279 (0,110)	-0,723 [-1,04;-0,41] <0,0001 -0,8502 [-1,23;-0,47]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 31 of 31
18:17 15SEP2022
PDEP

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 42 (Visit 23)		57 -2,169 (0,133)		66 -1,327 (0,108)	-0,842 [-1,18;-0,50] <0,0001 -0,8994 [-1,27;-0,53]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Week 52 (Visit 24)		57 -2,150 (0,125)		67 -1,314 (0,115)	-0,836 [-1,17;-0,50] <0,0001 -0,8883 [-1,26;-0,52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	OECD	Average		61 NE (NE)		75 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	

KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht Evaluierbar; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS = Least Squares; MMRM = Mixed-Model Repeated Measure; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; TZP = tirzepatide; vs.: versus.
a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline. Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.
b: Interaktions p-Wert wurde aus einem MMRM Modell unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.
Trt A=TZP_ALL; Trt B=Insulin Glargine
Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_alc52_cont_pop1.sas
Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_alc52_cont_pop1.rtf

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Baseline HbA1c (<=8%, >=8.5%)
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 1 of 6
5:21 26OCT2022
PDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 4 (Visit 7)	107 8,54 (0,79)	107 -0,806 (0,058)	122 8,28 (0,81)	117 -0,434 (0,056)	-0,372 [-0,53;-0,21] <0,0001 -0,6170 [-0,89;-0,35]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 8 (Visit 11)		101 -1,391 (0,076)		114 -0,818 (0,072)	-0,573 [-0,78;-0,37] <0,0001 -0,7472 [-1,02;-0,47]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 12 (Visit 13)		103 -1,761 (0,081)		117 -1,076 (0,079)	-0,685 [-0,91;-0,46] <0,0001 -0,8159 [-1,09;-0,54]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 16 (Visit 15)		96 -2,018 (0,092)		104 -1,232 (0,090)	-0,786 [-1,04;-0,53] <0,0001 -0,8638 [-1,15;-0,57]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 20 (Visit 16)		82 -2,112 (0,101)		97 -1,232 (0,095)	-0,880 [-1,15;-0,61] <0,0001 -0,9533 [-1,26;-0,64]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Baseline HbA1c (<=8%, >=8.5%)
 (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Page 2 of 6
 5:21 26OCT2022
 PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 24 (Visit 18)		93 -2,241 (0,094)		96 -1,323 (0,096)	-0,918 [-1,18;-0,65] <0,0001 -0,9935 [-1,30;-0,69]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 42 (Visit 23)		99 -2,327 (0,100)		102 -1,351 (0,092)	-0,976 [-1,24;-0,71] <0,0001 -1,0146 [-1,31;-0,72]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Week 52 (Visit 24)		101 -2,304 (0,096)		107 -1,347 (0,099)	-0,957 [-1,23;-0,69] <0,0001 -0,9609 [-1,25;-0,67]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Overall	Average		107 NE (NE)		119 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 4 (Visit 7)	56 7,94 (0,40)	56 -0,641 (0,054)	78 7,79 (0,53)	74 -0,339 (0,062)	-0,302 [-0,46;-0,14] 0,0003 -0,6287 [-0,98;-0,27]	0,5112

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Baseline HbA1c (<=8.5%, >=8.5%)
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 3 of 6
5:21 26OCT2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 8 (Visit 11)		53 -1,107 (0,085)		73 -0,670 (0,079)	-0,437 [-0,67;-0,21] 0,0002 -0,6717 [-1,04;-0,31]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 12 (Visit 13)		56 -1,470 (0,099)		74 -0,859 (0,083)	-0,610 [-0,87;-0,35] <0,0001 -0,8392 [-1,20;-0,48]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 16 (Visit 15)		50 -1,646 (0,112)		65 -1,007 (0,077)	-0,639 [-0,91;-0,37] <0,0001 -0,9103 [-1,30;-0,52]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 20 (Visit 16)		44 -1,765 (0,113)		60 -1,033 (0,091)	-0,732 [-1,02;-0,45] <0,0001 -1,0143 [-1,43;-0,60]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 24 (Visit 18)		50 -1,907 (0,106)		60 -1,079 (0,096)	-0,828 [-1,11;-0,54] <0,0001 -1,1089 [-1,51;-0,71]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Baseline HbA1c (<=8%, >=8.5%)
 (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Page 4 of 6
 5:21 26OCT2022
 PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 42 (Visit 23)		54 -1,924 (0,119)		63 -1,103 (0,095)	-0,821 [-1,12;-0,52] <0,0001 -1,0125 [-1,40;-0,63]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 52 (Visit 24)		54 -1,968 (0,119)		68 -1,093 (0,099)	-0,874 [-1,18;-0,57] <0,0001 -1,0360 [-1,42;-0,66]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Average		56 NE (NE)		75 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 4 (Visit 7)	51 9,20 (0,55)	51 -0,986 (0,100)	44 9,14 (0,40)	43 -0,595 (0,105)	-0,391 [-0,68;-0,10] 0,0082 -0,5575 [-0,97;-0,14]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 8 (Visit 11)		48 -1,704 (0,116)		41 -1,074 (0,131)	-0,630 [-0,98;-0,28] 0,0005 -0,7672 [-1,20;-0,34]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Baseline HbA1c (<=8%, >=8.5%)
 (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Page 5 of 6
 5:21 26OCT2022
 PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 12 (Visit 13)		47 -2,078 (0,113)		43 -1,449 (0,145)	-0,628 [-0,99;-0,26] 0,0010 -0,7268 [-1,15;-0,30]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 16 (Visit 15)		46 -2,430 (0,126)		39 -1,632 (0,191)	-0,798 [-1,25;-0,34] 0,0008 -0,7789 [-1,22;-0,34]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 20 (Visit 16)		38 -2,514 (0,153)		37 -1,596 (0,193)	-0,918 [-1,41;-0,43] 0,0003 -0,8623 [-1,34;-0,39]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 24 (Visit 18)		43 -2,616 (0,142)		36 -1,752 (0,187)	-0,865 [-1,33;-0,40] 0,0004 -0,8446 [-1,31;-0,38]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 42 (Visit 23)		45 -2,783 (0,143)		39 -1,785 (0,168)	-0,997 [-1,43;-0,56] <0,0001 -0,9974 [-1,45;-0,54]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 52
 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Baseline HbA1c (<=8%, >=8.5%)
 (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Page 6 of 6
 5:21 26OCT2022
 PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Week 52 (Visit 24)		47 -2,674 (0,138)		39 -1,790 (0,190)	-0,884 [-1,35;-0,42] 0,0003 -0,8320 [-1,27;-0,39]	
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	>8.5%	Average		51 NE (NE)		44 NE (NE)	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	

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

KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht Evaluierbar; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS = Least Squares; MMRM = Mixed-Model Repeated Measure; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; TZP = tirzepatide; vs.: versus.
a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt
 Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline. Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.
b: Interaktions p-Wert wurde aus einem MMRM Modell unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.
Trt A=TZP_ALL; Trt B=Insulin Glargine
LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.5.2.5.
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.
Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t2_gba_alc52_cont_bla1c_pop1.sas
Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_alc52_cont_bla1c_pop1.rtf

Anhang 4-G.2.2: Körpergewicht

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 1 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	Overall	Week 4 (Visit 7)	107 92,94 (18,43)	107 -1,775 (0,200)	122 90,63 (18,08)	118 -0,333 (0,174)	-1,442 [-1,97;-0,92] <0,0001 -0,7294 [-1,00;-0,46]	
Weight (kg)	Overall	Week 8 (Visit 11)		104 -3,362 (0,252)		118 0,030 (0,215)	-3,392 [-4,05;-2,74] <0,0001 -1,3866 [-1,68;-1,09]	
Weight (kg)	Overall	Week 12 (Visit 13)		104 -4,914 (0,329)		118 0,126 (0,275)	-5,040 [-5,88;-4,20] <0,0001 -1,5939 [-1,90;-1,29]	
Weight (kg)	Overall	Week 16 (Visit 15)		97 -6,378 (0,424)		107 0,178 (0,290)	-6,556 [-7,57;-5,55] <0,0001 -1,8173 [-2,14;-1,49]	
Weight (kg)	Overall	Week 20 (Visit 16)		86 -7,241 (0,515)		97 0,191 (0,333)	-7,432 [-8,64;-6,23] <0,0001 -1,8359 [-2,18;-1,49]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 2 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	Overall	Week 24 (Visit 18)		94 -7,792 (0,590)		96 0,464 (0,345)	-8,256 [-9,60;-6,91] <0,0001 -1,7632 [-2,10;-1,43]	
Weight (kg)	Overall	Week 36 (Visit 22)		90 -8,983 (0,762)		100 0,818 (0,384)	-9,801 [-11,48;-8,12] <0,0001 -1,7193 [-2,05;-1,39]	
Weight (kg)	Overall	Week 42 (Visit 23)		99 -9,550 (0,815)		103 0,918 (0,405)	-10,467 [-12,26;-8,68] <0,0001 -1,6376 [-1,96;-1,32]	
Weight (kg)	Overall	Week 52 (Visit 24)		100 -9,841 (0,835)		109 1,282 (0,437)	-11,123 [-12,98;-9,27] <0,0001 -1,6729 [-1,99;-1,36]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65	Week 4 (Visit 7)	68 96,79 (19,72)	68 -2,067 (0,269)	66 91,44 (18,19)	63 -0,290 (0,161)	-1,777 [-2,40;-1,15] <0,0001 -0,9726 [-1,33;-0,61]	0,4491

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 3 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65	Week 8 (Visit 11)		66 -3,728 (0,336)		63 -0,074 (0,270)	-3,653 [-4,50;-2,81] <0,0001 -1,4834 [-1,87;-1,09]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65	Week 12 (Visit 13)		66 -5,553 (0,448)		63 0,128 (0,356)	-5,681 [-6,80;-4,56] <0,0001 -1,7378 [-2,14;-1,33]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65	Week 16 (Visit 15)		62 -7,052 (0,560)		58 0,311 (0,390)	-7,363 [-8,71;-6,02] <0,0001 -1,9470 [-2,38;-1,51]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65	Week 20 (Visit 16)		57 -8,255 (0,685)		52 0,409 (0,433)	-8,664 [-10,26;-7,07] <0,0001 -2,0063 [-2,47;-1,55]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65	Week 24 (Visit 18)		61 -8,923 (0,799)		52 0,426 (0,489)	-9,349 [-11,19;-7,51] <0,0001 -1,8072 [-2,25;-1,37]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 4 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65	Week 36 (Visit 22)		54 -10,449 (1,037)		54 0,704 (0,542)	-11,153 [-13,45;-8,85] <0,0001 -1,8347 [-2,28;-1,39]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65	Week 42 (Visit 23)		63 -11,207 (1,124)		60 0,759 (0,551)	-11,966 [-14,43;-9,50] <0,0001 -1,6984 [-2,11;-1,29]	
Weight (kg)	Pooled Age Group 1 <65	Week 52 (Visit 24)		63 -11,626 (1,109)		60 0,994 (0,599)	-12,621 [-15,11;-10,14] <0,0001 -1,7807 [-2,20;-1,36]	
Weight (kg)	>=65	Week 4 (Visit 7)	39 86,22 (13,75)	39 -1,333 (0,281)	56 89,67 (18,07)	55 -0,328 (0,318)	-1,005 [-1,85;-0,16] 0,0203 -0,4716 [-0,89;-0,06]	
Weight (kg)	>=65	Week 8 (Visit 11)		38 -2,800 (0,358)		55 0,207 (0,346)	-3,007 [-4,01;-2,00] <0,0001 -1,2402 [-1,69;-0,79]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 5 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=65	Week 12 (Visit 13)		38 -3,898 (0,413)		55 0,183 (0,432)	-4,081 [-5,28;-2,88] <0,0001 -1,3816 [-1,84;-0,92]	
Weight (kg)	>=65	Week 16 (Visit 15)		35 -5,257 (0,610)		49 0,081 (0,440)	-5,337 [-6,83;-3,84] <0,0001 -1,6138 [-2,11;-1,12]	
Weight (kg)	>=65	Week 20 (Visit 16)		29 -5,537 (0,683)		45 -0,013 (0,518)	-5,524 [-7,22;-3,82] <0,0001 -1,5539 [-2,08;-1,02]	
Weight (kg)	>=65	Week 24 (Visit 18)		33 -5,868 (0,732)		44 0,600 (0,492)	-6,468 [-8,22;-4,72] <0,0001 -1,7500 [-2,28;-1,22]	
Weight (kg)	>=65	Week 36 (Visit 22)		36 -6,455 (0,923)		46 1,042 (0,544)	-7,497 [-9,62;-5,37] <0,0001 -1,6329 [-2,14;-1,13]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 6 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=65	Week 42 (Visit 23)		36 -6,717 (0,917)		43 1,191 (0,601)	-7,908 [-10,09;-5,73] <0,0001 -1,6773 [-2,19;-1,16]	
Weight (kg)	>=65	Week 52 (Visit 24)		37 -6,814 (1,060)		49 1,758 (0,638)	-8,571 [-11,03;-6,11] <0,0001 -1,5860 [-2,07;-1,10]	
Weight (kg)	Sex F	Week 4 (Visit 7)	37 89,09 (19,20)	37 -1,966 (0,331)	32 86,05 (17,32)	30 -0,700 (0,299)	-1,265 [-2,14;-0,39] 0,0052 -0,6827 [-1,18;-0,19]	0,8800
Weight (kg)	Sex F	Week 8 (Visit 11)		37 -3,687 (0,405)		30 -0,653 (0,393)	-3,034 [-4,14;-1,93] <0,0001 -1,3023 [-1,83;-0,77]	
Weight (kg)	Sex F	Week 12 (Visit 13)		37 -4,855 (0,527)		30 -0,248 (0,497)	-4,607 [-6,03;-3,18] <0,0001 -1,5354 [-2,08;-0,99]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 7 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	Sex F	Week 16 (Visit 15)		36 -6,274 (0,657)		27 -0,225 (0,552)	-6,049 [-7,74;-4,36] <0,0001 -1,7164 [-2,30;-1,13]	
Weight (kg)	Sex F	Week 20 (Visit 16)		32 -7,248 (0,848)		23 -0,115 (0,703)	-7,133 [-9,31;-4,95] <0,0001 -1,6734 [-2,29;-1,05]	
Weight (kg)	Sex F	Week 24 (Visit 18)		34 -7,836 (0,939)		22 -0,132 (0,691)	-7,705 [-10,01;-5,40] <0,0001 -1,6279 [-2,24;-1,01]	
Weight (kg)	Sex F	Week 36 (Visit 22)		32 -9,282 (1,307)		24 -0,009 (0,813)	-9,274 [-12,32;-6,22] <0,0001 -1,5013 [-2,10;-0,90]	
Weight (kg)	Sex F	Week 42 (Visit 23)		37 -9,793 (1,400)		26 -0,017 (0,773)	-9,776 [-12,95;-6,60] <0,0001 -1,3938 [-1,95;-0,84]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 8 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	Sex F	Week 52 (Visit 24)		37 -10,339 (1,497)		26 -0,131 (0,779)	-10,208 [-13,56;-6,86] <0,0001 -1,3712 [-1,93;-0,82]	
Weight (kg)	M	Week 4 (Visit 7)	70 94,97 (17,81)	70 -1,628 (0,240)	90 92,25 (18,16)	88 -0,238 (0,207)	-1,390 [-2,02;-0,76] <0,0001 -0,7061 [-1,03;-0,38]	
Weight (kg)	M	Week 8 (Visit 11)		67 -3,130 (0,306)		88 0,232 (0,251)	-3,362 [-4,15;-2,58] <0,0001 -1,3882 [-1,74;-1,03]	
Weight (kg)	M	Week 12 (Visit 13)		67 -4,904 (0,407)		88 0,223 (0,328)	-5,127 [-6,16;-4,10] <0,0001 -1,6055 [-1,97;-1,24]	
Weight (kg)	M	Week 16 (Visit 15)		61 -6,410 (0,537)		80 0,300 (0,342)	-6,710 [-7,96;-5,46] <0,0001 -1,8677 [-2,27;-1,47]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 9 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	M	Week 20 (Visit 16)		54 -7,250 (0,634)		74 0,288 (0,380)	-7,537 [-8,99;-6,09] <0,0001 -1,9263 [-2,35;-1,50]	
Weight (kg)	M	Week 24 (Visit 18)		60 -7,749 (0,742)		74 0,639 (0,399)	-8,388 [-10,04;-6,73] <0,0001 -1,8184 [-2,22;-1,41]	
Weight (kg)	M	Week 36 (Visit 22)		58 -8,820 (0,925)		76 1,073 (0,438)	-9,893 [-11,91;-7,88] <0,0001 -1,8155 [-2,22;-1,41]	
Weight (kg)	M	Week 42 (Visit 23)		62 -9,402 (0,992)		77 1,217 (0,480)	-10,619 [-12,79;-8,45] <0,0001 -1,7462 [-2,14;-1,35]	
Weight (kg)	M	Week 52 (Visit 24)		63 -9,527 (0,981)		83 1,714 (0,519)	-11,241 [-13,43;-9,05] <0,0001 -1,8041 [-2,19;-1,42]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 10 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 4 (Visit 7)	33 75,50 (9,15)	33 -1,515 (0,333)	41 76,42 (9,58)	40 -0,260 (0,289)	-1,255 [-2,14;-0,37] 0,0063 -0,6721 [-1,15;-0,20]	0,7572
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 8 (Visit 11)		32 -2,721 (0,279)		39 0,216 (0,300)	-2,937 [-3,76;-2,11] <0,0001 -1,6796 [-2,22;-1,14]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 12 (Visit 13)		31 -3,745 (0,353)		39 0,426 (0,404)	-4,170 [-5,24;-3,10] <0,0001 -1,8178 [-2,38;-1,26]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 16 (Visit 15)		29 -4,884 (0,451)		34 0,513 (0,426)	-5,397 [-6,63;-4,16] <0,0001 -2,1949 [-2,82;-1,57]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 20 (Visit 16)		24 -4,847 (0,590)		33 0,165 (0,471)	-5,012 [-6,52;-3,51] <0,0001 -1,7997 [-2,42;-1,18]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 11 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 24 (Visit 18)		25 -5,422 (0,631)		32 0,934 (0,442)	-6,356 [-7,89;-4,82] <0,0001 -2,2659 [-2,93;-1,60]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 36 (Visit 22)		26 -5,997 (0,812)		33 1,364 (0,518)	-7,361 [-9,28;-5,44] <0,0001 -2,0831 [-2,72;-1,45]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 42 (Visit 23)		30 -6,201 (0,803)		35 1,230 (0,528)	-7,431 [-9,34;-5,52] <0,0001 -1,9745 [-2,57;-1,38]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 2 <30	Week 52 (Visit 24)		29 -6,447 (0,893)		36 1,736 (0,577)	-8,183 [-10,30;-6,07] <0,0001 -1,9894 [-2,59;-1,39]	
Weight (kg)	>=30 to <35	Week 4 (Visit 7)	44 92,49 (9,61)	44 -1,738 (0,270)	49 89,02 (11,01)	47 -0,024 (0,200)	-1,714 [-2,38;-1,05] <0,0001 -1,0795 [-1,52;-0,64]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 12 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	>=30 to <35	Week 8 (Visit 11)		42 -3,288 (0,380)		48 0,355 (0,295)	-3,643 [-4,59;-2,69] <0,0001 -1,6199 [-2,10;-1,14]	
Weight (kg)	>=30 to <35	Week 12 (Visit 13)		44 -4,961 (0,478)		48 0,301 (0,453)	-5,261 [-6,56;-3,96] <0,0001 -1,6685 [-2,14;-1,19]	
Weight (kg)	>=30 to <35	Week 16 (Visit 15)		42 -6,473 (0,635)		43 0,570 (0,461)	-7,043 [-8,59;-5,49] <0,0001 -1,9538 [-2,47;-1,44]	
Weight (kg)	>=30 to <35	Week 20 (Visit 16)		40 -7,773 (0,745)		39 0,715 (0,499)	-8,488 [-10,26;-6,71] <0,0001 -2,1195 [-2,67;-1,57]	
Weight (kg)	>=30 to <35	Week 24 (Visit 18)		42 -8,432 (0,858)		40 0,903 (0,531)	-9,335 [-11,33;-7,34] <0,0001 -2,0212 [-2,55;-1,49]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 13 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=30 to <35	Week 36 (Visit 22)		39 -10,182 (1,161)		39 1,170 (0,609)	-11,353 [-13,96;-8,75] <0,0001 -1,9607 [-2,50;-1,42]	
Weight (kg)	>=30 to <35	Week 42 (Visit 23)		40 -10,951 (1,290)		39 1,328 (0,596)	-12,280 [-15,10;-9,46] <0,0001 -1,9290 [-2,46;-1,40]	
Weight (kg)	>=30 to <35	Week 52 (Visit 24)		42 -10,731 (1,344)		43 1,330 (0,674)	-12,061 [-15,05;-9,07] <0,0001 -1,7521 [-2,25;-1,25]	
Weight (kg)	>=35	Week 4 (Visit 7)	30 112,78 (16,07)	30 -2,210 (0,465)	32 111,29 (16,08)	31 -0,800 (0,440)	-1,410 [-2,72;-0,10] 0,0356 -0,5646 [-1,08;-0,05]	
Weight (kg)	>=35	Week 8 (Visit 11)		30 -4,253 (0,619)		31 -0,613 (0,526)	-3,640 [-5,30;-1,98] <0,0001 -1,1506 [-1,69;-0,61]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 14 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	>=35	Week 12 (Visit 13)		29 -6,261 (0,829)		31 -0,432 (0,565)	-5,829 [-7,87;-3,78] <0,0001 -1,5190 [-2,09;-0,94]	
Weight (kg)	>=35	Week 16 (Visit 15)		26 -8,061 (1,037)		30 -0,735 (0,621)	-7,326 [-9,78;-4,87] <0,0001 -1,6735 [-2,28;-1,06]	
Weight (kg)	>=35	Week 20 (Visit 16)		22 -9,236 (1,202)		25 -0,339 (0,767)	-8,897 [-11,78;-6,01] <0,0001 -1,8374 [-2,51;-1,16]	
Weight (kg)	>=35	Week 24 (Visit 18)		27 -9,627 (1,426)		24 -0,677 (0,816)	-8,949 [-12,27;-5,63] <0,0001 -1,4782 [-2,10;-0,86]	
Weight (kg)	>=35	Week 36 (Visit 22)		25 -10,511 (1,785)		28 -0,265 (0,890)	-10,246 [-14,27;-6,22] <0,0001 -1,4604 [-2,07;-0,85]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Page 15 of 31
 4:43 13FEB2023
 PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=35	Week 42 (Visit 23)	29 -11,233 (1,873)	29 0,119 (1,011)	-11,352 [-15,64;-7,06] <0,0001 -1,4006 [-1,97;-0,83]			
Weight (kg)	>=35	Week 52 (Visit 24)	29 -12,301 (1,834)	30 0,714 (1,054)	-13,015 [-17,28;-8,75] <0,0001 -1,6159 [-2,20;-1,03]			
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 4 (Visit 7)	96 89,16 (14,57)	96 -1,644 (0,201)	110 87,84 (16,37)	107 -0,211 (0,155)	-1,433 [-1,94;-0,93] <0,0001 -0,8029 [-1,09;-0,52]	0,4774
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 8 (Visit 11)		93 -3,171 (0,233)		107 0,125 (0,213)	-3,295 [-3,92;-2,67] <0,0001 -1,4830 [-1,80;-1,17]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 12 (Visit 13)		93 -4,585 (0,290)		107 0,124 (0,284)	-4,709 [-5,51;-3,91] <0,0001 -1,6399 [-1,96;-1,32]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 16 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 16 (Visit 15)		86 -5,820 (0,382)		96 0,197 (0,303)	-6,018 [-6,98;-5,06] <0,0001 -1,8507 [-2,20;-1,50]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 20 (Visit 16)		77 -6,642 (0,469)		90 0,149 (0,347)	-6,791 [-7,94;-5,64] <0,0001 -1,8381 [-2,20;-1,48]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 24 (Visit 18)		83 -7,168 (0,517)		90 0,483 (0,370)	-7,651 [-8,90;-6,40] <0,0001 -1,8523 [-2,21;-1,50]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 36 (Visit 22)		79 -8,223 (0,697)		90 0,800 (0,405)	-9,023 [-10,61;-7,43] <0,0001 -1,7776 [-2,13;-1,42]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 42 (Visit 23)		88 -8,704 (0,755)		93 0,866 (0,433)	-9,570 [-11,29;-7,85] <0,0001 -1,6568 [-1,99;-1,32]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 17 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	Baseline BMI Group 3 <40	Week 52 (Visit 24)		89 -8,923 (0,792)		98 1,152 (0,460)	-10,076 [-11,88;-8,27] <0,0001 -1,6474 [-1,98;-1,32]	
Weight (kg)	>=40	Week 4 (Visit 7)	11 125,90 (15,81)	11 -3,102 (0,793)	12 116,20 (12,25)	11 -1,248 (1,158)	-1,854 [-4,98;1,27] 0,2289 -0,5418 [-1,36;0,28]	
Weight (kg)	>=40	Week 8 (Visit 11)		11 -5,202 (1,310)		11 -0,621 (1,052)	-4,581 [-8,29;-0,87] 0,0183 -1,1184 [-1,99;-0,25]	
Weight (kg)	>=40	Week 12 (Visit 13)		11 -7,993 (1,825)		11 0,415 (1,103)	-8,408 [-13,03;-3,78] 0,0013 -1,6178 [-2,55;-0,68]	
Weight (kg)	>=40	Week 16 (Visit 15)		11 -11,147 (2,045)		11 0,379 (1,119)	-11,526 [-16,51;-6,54] 0,0001 -2,0283 [-3,03;-1,03]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 18 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>=40	Week 20 (Visit 16)	9 -12,592 (2,445)	7 1,192 (1,205)	-13,784 [-19,58;-7,99] <0,0001 -2,1995 [-3,40;-0,99]			
Weight (kg)	>=40	Week 24 (Visit 18)	11 -13,393 (3,128)	6 0,429 (0,911)	-13,822 [-20,72;-6,92] 0,0005 -1,5313 [-2,61;-0,46]			
Weight (kg)	>=40	Week 36 (Visit 22)	11 -15,765 (3,702)	10 1,357 (1,388)	-17,123 [-25,49;-8,76] 0,0004 -1,7476 [-2,72;-0,77]			
Weight (kg)	>=40	Week 42 (Visit 23)	11 -17,002 (3,778)	10 1,624 (1,170)	-18,626 [-26,97;-10,28] 0,0002 -1,8940 [-2,90;-0,89]			
Weight (kg)	>=40	Week 52 (Visit 24)	11 -17,874 (3,522)	11 2,697 (1,460)	-20,572 [-28,63;-12,52] <0,0001 -2,2136 [-3,25;-1,18]			

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 19 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 4 (Visit 7)	14 88,65 (15,73)	14 -2,140 (0,623)	14 87,81 (14,08)	14 0,300 (0,369)	-2,440 [-3,97;-0,91] 0,0031 -1,2372 [-2,03;-0,45]	0,3613
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 8 (Visit 11)		14 -4,026 (0,471)		14 0,929 (0,515)	-4,954 [-6,42;-3,49] <0,0001 -2,6054 [-3,60;-1,61]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 12 (Visit 13)		13 -5,165 (0,694)		14 1,093 (0,616)	-6,258 [-8,19;-4,33] <0,0001 -2,5263 [-3,52;-1,53]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 16 (Visit 15)		10 -5,984 (1,052)		11 0,983 (0,570)	-6,967 [-9,44;-4,50] <0,0001 -2,5059 [-3,62;-1,39]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 20 (Visit 16)		9 -6,498 (1,268)		12 0,236 (0,801)	-6,733 [-9,83;-3,64] 0,0002 -1,9896 [-3,01;-0,96]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 20 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 24 (Visit 18)		10 -7,255 (1,358)		12 0,671 (0,956)	-7,926 [-11,34;-4,51] <0,0001 -2,0143 [-3,02;-1,01]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 36 (Visit 22)		13 -9,003 (1,601)		12 1,158 (1,097)	-10,161 [-14,17;-6,15] <0,0001 -1,9939 [-2,93;-1,06]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 42 (Visit 23)		13 -8,565 (1,709)		11 0,597 (1,071)	-9,162 [-13,34;-4,99] 0,0001 -1,7205 [-2,64;-0,81]	
Weight (kg)	Baseline eGFR Group 1 <60	Week 52 (Visit 24)		13 -10,159 (1,896)		13 0,433 (1,134)	-10,591 [-15,17;-6,01] <0,0001 -1,8207 [-2,71;-0,93]	
Weight (kg)	>=60	Week 4 (Visit 7)	93 93,58 (18,79)	93 -1,763 (0,205)	108 90,99 (18,56)	104 -0,386 (0,191)	-1,377 [-1,93;-0,82] <0,0001 -0,7030 [-0,99;-0,41]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 21 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	>=60	Week 8 (Visit 11)		90 -3,307 (0,282)		104 -0,057 (0,233)	-3,250 [-3,97;-2,53] <0,0001 -1,2897 [-1,60;-0,98]	
Weight (kg)	>=60	Week 12 (Visit 13)		91 -4,914 (0,367)		104 0,030 (0,299)	-4,944 [-5,88;-4,01] <0,0001 -1,5131 [-1,83;-1,19]	
Weight (kg)	>=60	Week 16 (Visit 15)		87 -6,395 (0,472)		96 0,125 (0,314)	-6,520 [-7,64;-5,41] <0,0001 -1,7320 [-2,07;-1,39]	
Weight (kg)	>=60	Week 20 (Visit 16)		77 -7,271 (0,574)		85 0,230 (0,360)	-7,502 [-8,84;-6,17] <0,0001 -1,7753 [-2,14;-1,41]	
Weight (kg)	>=60	Week 24 (Visit 18)		84 -7,845 (0,657)		84 0,468 (0,368)	-8,314 [-9,80;-6,83] <0,0001 -1,7031 [-2,06;-1,35]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 22 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	>=60	Week 36 (Visit 22)		77 -9,011 (0,846)		88 0,788 (0,409)	-9,799 [-11,65;-7,95] <0,0001 -1,6920 [-2,05;-1,34]	
Weight (kg)	>=60	Week 42 (Visit 23)		86 -9,744 (0,904)		92 0,996 (0,437)	-10,740 [-12,72;-8,76] <0,0001 -1,6371 [-1,98;-1,30]	
Weight (kg)	>=60	Week 52 (Visit 24)		87 -9,825 (0,920)		96 1,404 (0,470)	-11,229 [-13,26;-9,19] <0,0001 -1,6536 [-1,99;-1,32]	
Weight (kg)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 4 (Visit 7)	24 97,36 (19,79)	24 -1,922 (0,400)	27 95,34 (16,26)	25 -0,144 (0,275)	-1,778 [-2,75;-0,81] 0,0006 -1,0366 [-1,62;-0,45]	0,9855
Weight (kg)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 8 (Visit 11)		23 -3,795 (0,542)		26 -0,175 (0,337)	-3,619 [-4,89;-2,35] <0,0001 -1,6376 [-2,28;-1,00]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 23 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 12 (Visit 13)		23 -5,749 (0,691)		26 -0,068 (0,499)	-5,681 [-7,38;-3,98] <0,0001 -1,9092 [-2,58;-1,24]	
Weight (kg)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 16 (Visit 15)		21 -7,612 (0,677)		21 -0,088 (0,534)	-7,524 [-9,25;-5,80] <0,0001 -2,6421 [-3,46;-1,82]	
Weight (kg)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 20 (Visit 16)		18 -9,327 (0,808)		19 0,065 (0,622)	-9,392 [-11,44;-7,34] <0,0001 -2,9837 [-3,91;-2,06]	
Weight (kg)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 24 (Visit 18)		21 -9,521 (1,086)		20 0,299 (0,657)	-9,820 [-12,36;-7,28] <0,0001 -2,3426 [-3,13;-1,56]	
Weight (kg)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 36 (Visit 22)		21 -12,059 (1,585)		24 1,567 (0,770)	-13,626 [-17,17;-10,08] <0,0001 -2,3614 [-3,12;-1,61]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 24 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 42 (Visit 23)		22 -12,734 (1,760)		23 2,037 (0,865)	-14,771 [-18,72;-10,83] <0,0001 -2,2373 [-2,97;-1,50]	
Weight (kg)	Type II Diabetes Duration Group 3 <=5 years	Week 52 (Visit 24)		21 -12,593 (1,640)		24 2,043 (0,859)	-14,635 [-18,36;-10,91] <0,0001 -2,4043 [-3,16;-1,64]	
Weight (kg)	>10 years	Week 4 (Visit 7)	48 89,91 (18,74)	48 -1,551 (0,311)	65 87,08 (19,00)	64 -0,249 (0,275)	-1,302 [-2,15;-0,46] 0,0029 -0,5967 [-0,98;-0,21]	
Weight (kg)	>10 years	Week 8 (Visit 11)		47 -3,128 (0,353)		63 0,253 (0,329)	-3,380 [-4,36;-2,40] <0,0001 -1,3343 [-1,75;-0,92]	
Weight (kg)	>10 years	Week 12 (Visit 13)		46 -4,620 (0,438)		63 0,278 (0,421)	-4,898 [-6,11;-3,69] <0,0001 -1,5363 [-1,97;-1,10]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 25 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	>10 years	Week 16 (Visit 15)		43 -6,228 (0,629)		58 0,260 (0,433)	-6,488 [-7,99;-4,98] <0,0001 -1,7665 [-2,23;-1,30]	
Weight (kg)	>10 years	Week 20 (Visit 16)		37 -6,714 (0,713)		55 0,338 (0,498)	-7,052 [-8,76;-5,34] <0,0001 -1,7793 [-2,27;-1,29]	
Weight (kg)	>10 years	Week 24 (Visit 18)		41 -7,420 (0,778)		53 0,647 (0,528)	-8,066 [-9,91;-6,22] <0,0001 -1,8439 [-2,33;-1,36]	
Weight (kg)	>10 years	Week 36 (Visit 22)		42 -8,303 (0,912)		53 0,830 (0,535)	-9,134 [-11,22;-7,05] <0,0001 -1,8698 [-2,35;-1,39]	
Weight (kg)	>10 years	Week 42 (Visit 23)		45 -8,855 (0,929)		55 0,587 (0,569)	-9,441 [-11,59;-7,30] <0,0001 -1,8080 [-2,27;-1,34]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 26 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	>10 years	Week 52 (Visit 24)		46 -9,110 (1,016)		58 1,051 (0,579)	-10,161 [-12,47;-7,85] <0,0001 -1,8007 [-2,26;-1,34]	
Weight (kg)	>5 to <=10 years	Week 4 (Visit 7)	35 94,05 (16,74)	35 -2,010 (0,341)	30 94,07 (16,41)	29 -0,647 (0,291)	-1,364 [-2,24;-0,48] 0,0029 -0,7467 [-1,26;-0,24]	
Weight (kg)	>5 to <=10 years	Week 8 (Visit 11)		34 -3,464 (0,476)		29 -0,254 (0,403)	-3,210 [-4,45;-1,97] <0,0001 -1,2756 [-1,82;-0,73]	
Weight (kg)	>5 to <=10 years	Week 12 (Visit 13)		35 -4,799 (0,638)		29 -0,016 (0,444)	-4,783 [-6,33;-3,24] <0,0001 -1,4830 [-2,04;-0,93]	
Weight (kg)	>5 to <=10 years	Week 16 (Visit 15)		33 -5,741 (0,829)		28 0,166 (0,488)	-5,908 [-7,83;-3,99] <0,0001 -1,5077 [-2,08;-0,94]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Page 27 of 31
 4:43 13FEB2023
 PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	>5 to <=10 years	Week 20 (Visit 16)		31 -6,789 (1,017)		23 -0,067 (0,579)	-6,722 [-9,05;-4,39] <0,0001 -1,4408 [-2,04;-0,84]	
Weight (kg)	>5 to <=10 years	Week 24 (Visit 18)		32 -7,226 (1,195)		23 0,250 (0,507)	-7,477 [-10,07;-4,89] <0,0001 -1,3842 [-1,98;-0,79]	
Weight (kg)	>5 to <=10 years	Week 36 (Visit 22)		27 -8,008 (1,547)		23 -0,010 (0,701)	-7,998 [-11,39;-4,61] <0,0001 -1,2422 [-1,84;-0,64]	
Weight (kg)	>5 to <=10 years	Week 42 (Visit 23)		32 -8,506 (1,685)		25 0,660 (0,675)	-9,166 [-12,79;-5,54] <0,0001 -1,2226 [-1,79;-0,65]	
Weight (kg)	>5 to <=10 years	Week 52 (Visit 24)		33 -9,065 (1,725)		27 0,981 (0,949)	-10,046 [-13,97;-6,12] <0,0001 -1,2451 [-1,80;-0,69]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 28 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 4 (Visit 7)	46 90,38 (16,75)	46 -1,895 (0,247)	45 90,70 (19,01)	43 -0,726 (0,341)	-1,169 [-2,01;-0,33] 0,0069 -0,5947 [-1,02;-0,17]	0,5826
Weight (kg)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 8 (Visit 11)		45 -3,278 (0,310)		43 -0,550 (0,335)	-2,728 [-3,64;-1,82] <0,0001 -1,2760 [-1,73;-0,82]	
Weight (kg)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 12 (Visit 13)		45 -4,729 (0,395)		43 -0,520 (0,393)	-4,209 [-5,32;-3,10] <0,0001 -1,6095 [-2,09;-1,13]	
Weight (kg)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 16 (Visit 15)		40 -5,996 (0,509)		36 -0,604 (0,425)	-5,392 [-6,71;-4,07] <0,0001 -1,8452 [-2,38;-1,31]	
Weight (kg)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 20 (Visit 16)		38 -6,807 (0,630)		34 -0,807 (0,503)	-6,001 [-7,60;-4,40] <0,0001 -1,7312 [-2,27;-1,19]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 29 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 24 (Visit 18)		42 -7,523 (0,681)		34 -0,454 (0,524)	-7,069 [-8,78;-5,36] <0,0001 -1,8274 [-2,36;-1,29]	
Weight (kg)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 36 (Visit 22)		37 -8,032 (1,041)		32 -0,344 (0,612)	-7,687 [-10,09;-5,29] <0,0001 -1,4767 [-2,01;-0,94]	
Weight (kg)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 42 (Visit 23)		41 -8,563 (1,132)		36 0,413 (0,604)	-8,975 [-11,52;-6,43] <0,0001 -1,5361 [-2,05;-1,03]	
Weight (kg)	Geographic Region 7 Non-OECD	Week 52 (Visit 24)		44 -8,943 (1,132)		40 0,756 (0,643)	-9,699 [-12,29;-7,11] <0,0001 -1,5855 [-2,08;-1,09]	
Weight (kg)	OECD	Week 4 (Visit 7)	61 94,86 (19,51)	61 -1,714 (0,294)	77 90,58 (17,65)	75 -0,070 (0,180)	-1,644 [-2,33;-0,96] <0,0001 -0,8541 [-1,21;-0,50]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 30 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	OECD	Week 8 (Visit 11)		59 -3,457 (0,374)		75 0,397 (0,260)	-3,854 [-4,76;-2,95] <0,0001 -1,5170 [-1,90;-1,13]	
Weight (kg)	OECD	Week 12 (Visit 13)		59 -5,086 (0,497)		75 0,529 (0,355)	-5,615 [-6,82;-4,41] <0,0001 -1,6411 [-2,03;-1,25]	
Weight (kg)	OECD	Week 16 (Visit 15)		57 -6,641 (0,646)		71 0,665 (0,368)	-7,306 [-8,77;-5,84] <0,0001 -1,8313 [-2,25;-1,42]	
Weight (kg)	OECD	Week 20 (Visit 16)		48 -7,611 (0,770)		63 0,819 (0,418)	-8,430 [-10,16;-6,70] <0,0001 -1,9592 [-2,41;-1,50]	
Weight (kg)	OECD	Week 24 (Visit 18)		52 -8,034 (0,900)		62 1,099 (0,431)	-9,133 [-11,10;-7,16] <0,0001 -1,8102 [-2,25;-1,37]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 31 of 31
4:43 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	
Weight (kg)	OECD	Week 36 (Visit 22)		53 -9,680 (1,073)		68 1,499 (0,468)	-11,180 [-13,49;-8,87] <0,0001 -1,8884 [-2,32;-1,46]	
Weight (kg)	OECD	Week 42 (Visit 23)		58 -10,315 (1,137)		67 1,276 (0,513)	-11,590 [-14,06;-9,13] <0,0001 -1,7424 [-2,15;-1,33]	
Weight (kg)	OECD	Week 52 (Visit 24)		56 -10,587 (1,185)		69 1,631 (0,563)	-12,218 [-14,81;-9,62] <0,0001 -1,7769 [-2,19;-1,36]	

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

KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht Evaluierbar; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS = Least Squares; MMRM = Mixed-Model Repeated Measure; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; TZP = tirzepatide; vs.: versus.

a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline. Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.

b: Interaktions p-Wert wurde aus einem MMRM Modell unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Trt A=TZP_ALL; Trt B=Insulin Glargine

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.5.2.5.

Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t2_gba_wt52_cont_pop1.sas

Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_wt52_cont_pop1.rtf

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Baseline HbA1c (<=8%, >=8.5%)
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 1 of 6
4:42 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N _x LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N _x LS mean (SE)		
Weight (kg)	Overall	Week 4 (Visit 7)	107 92,94 (18,43)	107 -1,774 (0,196)	122 90,63 (18,08)	118 -0,333 (0,175)	-1,440 [-1,96;-0,92] <0,0001 -0,7345 [-1,00;-0,46]	
Weight (kg)	Overall	Week 8 (Visit 11)		104 -3,361 (0,250)		118 0,029 (0,214)	-3,390 [-4,04;-2,74] <0,0001 -1,3948 [-1,69;-1,10]	
Weight (kg)	Overall	Week 12 (Visit 13)		104 -4,913 (0,327)		118 0,125 (0,274)	-5,038 [-5,88;-4,20] <0,0001 -1,5988 [-1,90;-1,30]	
Weight (kg)	Overall	Week 16 (Visit 15)		97 -6,376 (0,424)		107 0,177 (0,290)	-6,554 [-7,56;-5,54] <0,0001 -1,8176 [-2,14;-1,49]	
Weight (kg)	Overall	Week 20 (Visit 16)		86 -7,240 (0,514)		97 0,190 (0,333)	-7,430 [-8,63;-6,23] <0,0001 -1,8365 [-2,18;-1,49]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Baseline HbA1c (<=8%, >=8.5%)
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 2 of 6
4:42 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N _x LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N _x LS mean (SE)		
Weight (kg)	Overall	Week 24 (Visit 18)		94 -7,791 (0,589)		96 0,464 (0,345)	-8,255 [-9,59;-6,91] <0,0001 -1,7646 [-2,10;-1,43]	
Weight (kg)	Overall	Week 36 (Visit 22)		90 -8,982 (0,760)		100 0,817 (0,385)	-9,799 [-11,47;-8,12] <0,0001 -1,7215 [-2,05;-1,39]	
Weight (kg)	Overall	Week 42 (Visit 23)		99 -9,548 (0,814)		103 0,917 (0,405)	-10,465 [-12,25;-8,68] <0,0001 -1,6395 [-1,96;-1,32]	
Weight (kg)	Overall	Week 52 (Visit 24)		100 -9,839 (0,832)		109 1,281 (0,438)	-11,120 [-12,97;-9,27] <0,0001 -1,6759 [-1,99;-1,36]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 4 (Visit 7)	56 92,99 (17,96)	56 -1,871 (0,309)	78 94,33 (18,53)	75 -0,325 (0,226)	-1,546 [-2,30;-0,79] <0,0001 -0,7299 [-1,09;-0,37]	0,8708

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Baseline HbA1c (<=8%, >=8.5%)
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 3 of 6
4:42 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL Veränderung ggü.		Insulin Glargine Veränderung ggü.		Trt A vs. Trt B Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 8 (Visit 11)		55 -3,483 (0,384)		75 -0,159 (0,249)	-3,324 [-4,23;-2,42] <0,0001 -1,3454 [-1,73;-0,96]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 12 (Visit 13)		56 -5,148 (0,482)		75 0,041 (0,318)	-5,188 [-6,33;-4,05] <0,0001 -1,6502 [-2,05;-1,25]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 16 (Visit 15)		51 -6,637 (0,594)		66 0,027 (0,350)	-6,664 [-8,03;-5,30] <0,0001 -1,8936 [-2,33;-1,46]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 20 (Visit 16)		45 -7,768 (0,730)		60 0,073 (0,432)	-7,841 [-9,52;-6,16] <0,0001 -1,9211 [-2,39;-1,46]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 24 (Visit 18)		50 -8,530 (0,836)		60 0,366 (0,455)	-8,896 [-10,78;-7,01] <0,0001 -1,8705 [-2,32;-1,42]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Baseline HbA1c (<=8%, >=8.5%)
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 4 of 6
4:42 13FEB2023
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N _x LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N _x LS mean (SE)		
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 36 (Visit 22)		51 -9,912 (1,096)		68 0,769 (0,480)	-10,681 [-13,05;-8,31] <0,0001 -1,8015 [-2,23;-1,37]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 42 (Visit 23)		55 -10,410 (1,192)		63 0,871 (0,541)	-11,281 [-13,87;-8,69] <0,0001 -1,6595 [-2,08;-1,24]	
Weight (kg)	Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) <=8.5%	Week 52 (Visit 24)		53 -10,908 (1,228)		69 1,020 (0,585)	-11,927 [-14,62;-9,23] <0,0001 -1,7212 [-2,14;-1,30]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 4 (Visit 7)	51 92,87 (19,10)	51 -1,676 (0,234)	44 84,06 (15,37)	43 -0,343 (0,245)	-1,333 [-1,99;-0,68] 0,0001 -0,8120 [-1,23;-0,39]	
Weight (kg)	>8.5%	Week 8 (Visit 11)		49 -3,239 (0,317)		43 0,373 (0,378)	-3,612 [-4,58;-2,64] <0,0001 -1,5411 [-2,01;-1,07]	

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Subgruppenanalyse für Baseline HbA1c (<=8%, >=8.5%)
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Page 5 of 6
4:42 13FEB2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Baseline N _x LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Baseline N _x LS mean (SE)			
Weight (kg)	>8.5%	Week 12 (Visit 13)		48 -4,648 (0,440)		43 0,290 (0,499)	-4,938 [-6,25;-3,63] <0,0001 -1,5645 [-2,03;-1,09]		
Weight (kg)	>8.5%	Week 16 (Visit 15)		46 -6,098 (0,605)		41 0,476 (0,498)	-6,574 [-8,12;-5,03] <0,0001 -1,7752 [-2,27;-1,28]		
Weight (kg)	>8.5%	Week 20 (Visit 16)		41 -6,659 (0,714)		37 0,452 (0,519)	-7,111 [-8,85;-5,37] <0,0001 -1,7934 [-2,32;-1,27]		
Weight (kg)	>8.5%	Week 24 (Visit 18)		44 -6,963 (0,818)		36 0,656 (0,524)	-7,619 [-9,54;-5,70] <0,0001 -1,6752 [-2,19;-1,16]		
Weight (kg)	>8.5%	Week 36 (Visit 22)		39 -7,915 (1,036)		32 0,902 (0,665)	-8,817 [-11,25;-6,38] <0,0001 -1,6262 [-2,16;-1,09]		

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 52
 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Subgruppenanalyse für Baseline HbA1c (<=8%, >=8.5%)
 (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Page 6 of 6
 4:42 13FEB2023
 PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Subgruppe	Visit	TZP_ALL		Insulin Glargine		Trt A vs. Trt B	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	p-Wert der Interaktion ^b
			Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Veränderung ggü. Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)			
Weight (kg)	>8.5%	Week 42 (Visit 23)		44 -8,589 (1,081)		40 1,091 (0,590)	-9,679 [-12,11;-7,24] <0,0001 -1,6709 [-2,17;-1,17]		
Weight (kg)	>8.5%	Week 52 (Visit 24)		47 -8,690 (1,088)		40 1,842 (0,623)	-10,531 [-13,01;-8,05] <0,0001 -1,7267 [-2,22;-1,23]		

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

KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht Evaluierbar; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS = Least Squares; MMRM = Mixed-Model Repeated Measure; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; TZP = tirzepatide; vs.: versus.

a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt
Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline. Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.

b: Interaktions p-Wert wurde aus einem MMRM Modell unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Trt A=TZP_ALL; Trt B=Insulin Glargine

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.5.2.5.

Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t2_gba_wt52_cont_blalc_pop1.sas

Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_wt52_cont_blalc_pop1.rtf

Anhang 4-G.2.3: Renale Morbidität

Anhang 4-G.2.3.1: Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr

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

Rate of Change in eGFR by Treatment from Baseline to End of Study
Data from RCT SURPASS-4
(Safety Analysis Set - Population 1)
- 2 treatment arms -

Page 1 of 3
14:57 04NOV2022
TDTM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m ² per year								Difference [95% CI]	p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL				Insulin Glargine						
		N	n	Mean (SE)		N	n	Mean (SE)				
All patients in the population												
Overall	229	107	105	-1.42 (0.715)	122	121	-4.15 (0.698)		2.73 [0.76, 4.70]	0.0070		
Pooled Age Group 1											0.7662	
<65	134	68	66	-0.72 (0.931)	66	65	-3.53 (0.991)		2.81 [0.12, 5.51]	0.0411		
>=65	95	39	39	-2.55 (1.106)	56	56	-4.85 (0.961)		2.30 [-0.62, 5.23]	0.1204		
Sex											0.0525	
M	160	70	68	-1.93 (0.878)	90	89	-3.53 (0.780)		1.61 [-0.72, 3.93]	0.1745		
F	69	37	37	-0.49 (1.215)	32	32	-6.54 (1.506)		6.06 [2.18, 9.93]	0.0027		

Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; eGFR = estimated glomerular filtration rate; BMI = body mass index;
N = number of patients in the population/subgroup category (regardless of whether they have a post-baseline eGFR measurement);
n = number of patients in the population/subgroup category with at least one post-baseline measurement; TZP = tirzepatide.

Note 1: Mean change in eGFR and treatment differences estimated using a mixed effects regression model including baseline HbA1c group and treatment as fixed binary effects, baseline eGFR as a fixed continuous effect, and random effects for intercept and time within subjects.

Details see Section 4.2.5.2.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP_ALL - Insulin Glargine.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_egfrslope.sas
Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_egfrslope_pop1.rtf
Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f_mc_gpgm/final/data/analysis/shared/adsl.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

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

Rate of Change in eGFR by Treatment from Baseline to End of Study

Data from RCT SURPASS-4

(Safety Analysis Set - Population 1)

- 2 treatment arms -

Page 2 of 3

14:57 04NOV2022

TDTM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m ² per year								Difference [95% CI]	Interaction p-value
		TZP_ALL				Insulin Glargine					
		N	n	Mean (SE)		N	n	Mean (SE)			
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)											0.0801
<=8.5%	134	56	56	-1.53 (0.975)	78	77	-2.86 (0.909)		1.33 [-1.31, 3.98]	0.3202	
>8.5%	95	51	49	-1.23 (1.038)	44	44	-6.27 (1.083)		5.05 [2.06, 8.04]	0.0012	
Baseline BMI Group 2											0.9489
<30	74	33	32	-2.20 (1.341)	41	41	-4.54 (1.175)		2.34 [-1.26, 5.94]	0.1964	
>=30 to <35	93	44	44	-0.89 (1.129)	49	49	-4.23 (1.148)		3.34 [0.13, 6.55]	0.0415	
>=35	62	30	29	-0.93 (1.339)	32	31	-3.53 (1.362)		2.61 [-1.25, 6.46]	0.1796	
Baseline BMI Group 3											0.4613
<40	206	96	94	-1.51 (0.759)	110	110	-4.01 (0.734)		2.50 [0.41, 4.59]	0.0193	
>=40	23	11	11	-0.36 (2.180)	12	11	-5.60 (2.314)		5.24 [-1.51, 11.99]	0.1192	

Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; eGFR = estimated glomerular filtration rate; BMI = body mass index;

N = number of patients in the population/subgroup category (regardless of whether they have a post-baseline eGFR measurement);

n = number of patients in the population/subgroup category with at least one post-baseline measurement; TZP = tirzepatide.

Note 1: Mean change in eGFR and treatment differences estimated using a mixed effects regression model including baseline HbA1c group and treatment as fixed binary effects, baseline eGFR as a fixed continuous effect, and random effects for intercept and time within subjects.

Details see Section 4.2.5.2.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP_ALL - Insulin Glargine.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_egfrslope.sas

Output Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_egfrslope_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f_mc_gpgm/final/data/analysis/shared/adsl.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

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

Rate of Change in eGFR by Treatment from Baseline to End of Study

Data from RCT SURPASS-4

(Safety Analysis Set - Population 1)

- 2 treatment arms -

Page 3 of 3

14:57 04NOV2022

TDTM

	N(all patients)	eGFR change, mL/min per 1.73m ² per year						Difference [95% CI]	Difference p-value	Interaction p-value
		TZP_ALL			Insulin Glargine					
		N	n	Mean (SE)	N	n	Mean (SE)			
Baseline eGFR Group 1									0.9881	
<60	28	14	13	1.06 (2.025)	14	14	-1.78 (2.181)	2.83 [-3.04, 8.71]	0.3415	
>=60	201	93	92	-1.65 (0.780)	108	107	-4.40 (0.754)	2.75 [0.60, 4.89]	0.0123	
Type II Diabetes Duration Group 3									0.1765	
<=5 years	51	24	23	-0.92 (1.298)	27	26	-3.41 (1.452)	2.49 [-1.35, 6.33]	0.2029	
>5 to <=10 years	65	35	35	-2.48 (1.329)	30	30	-1.90 (1.502)	-0.59 [-4.61, 3.44]	0.7712	
>10 years	113	48	47	-0.84 (1.100)	65	65	-5.13 (0.947)	4.29 [1.40, 7.19]	0.0041	
Geographic Region 7									0.4783	
OECD	138	61	59	-1.19 (0.903)	77	77	-4.51 (0.836)	3.32 [0.88, 5.76]	0.0081	
Non-OECD	91	46	46	-1.88 (1.205)	45	44	-3.57 (1.276)	1.69 [-1.81, 5.19]	0.3393	

Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c; eGFR = estimated glomerular filtration rate; BMI = body mass index;

N = number of patients in the population/subgroup category (regardless of whether they have a post-baseline eGFR measurement);

n = number of patients in the population/subgroup category with at least one post-baseline measurement; TZP = tirzepatide.

Note 1: Mean change in eGFR and treatment differences estimated using a mixed effects regression model including baseline HbA1c group and treatment as fixed binary effects, baseline eGFR as a fixed continuous effect, and random effects for intercept and time within subjects.

Details see Section 4.2.5.2.

Note 2: Data are mean change with standard error in parentheses. Difference is TZP_ALL - Insulin Glargine.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_egfrslope.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_egfrslope_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/i8f_mc_gpgm/final/data/analysis/shared/adsl.sas7dbat,adlbcn.sas7dbat

Anhang 4-G.2.3.2: Kombiniertes renaler Endpunkt

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

Time-to-event analysis of composite kidney endpoint by treatment from Baseline to end of study

Data from RCT SURPASS-4

(Safety Analysis Set - Population 1)

- 2 treatment arms -

Page 1 of 2

13:13 22NOV2022

TDTM

	Insulin Glargine Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)	Hazard ratio vs. Insulin Glargine		p-value for interaction
			HR [95% CI]*a	p-value*b	

All patients in the population					
Overall	12/122 (9.8)	TZP_ALL 11/107 (10.3)	0.99 [0.44; 2.24]	0.9777	
Age group (years)					0.2537
<65	3/122 (2.5)	TZP_ALL 7/107 (6.5)	2.20 [0.57; 8.52]	0.2525	
>=65	9/122 (7.4)	TZP_ALL 4/107 (3.7)	0.57 [0.18; 1.86]	0.3542	
Gender					0.7347
F	2/122 (1.6)	TZP_ALL 2/107 (1.9)	NE	0.9999	
M	10/122 (8.2)	TZP_ALL 9/107 (8.4)	1.15 [0.47; 2.83]	0.7602	
HbA1c at baseline					0.9060
<=8.5%	7/122 (5.7)	TZP_ALL 6/107 (5.6)	1.07 [0.36; 3.18]	0.9066	
>8.5%	5/122 (4.1)	TZP_ALL 5/107 (4.7)	0.92 [0.27; 3.17]	0.8899	
BMI group 2 (kg/m ²)					0.3917
<30	7/122 (5.7)	TZP_ALL 4/107 (3.7)	0.67 [0.20; 2.29]	0.5219	
>=30 to <35	2/122 (1.6)	TZP_ALL 5/107 (4.7)	NE	0.2494	
>=35	3/122 (2.5)	TZP_ALL 2/107 (1.9)	NE	0.9999	
BMI group 3 (kg/m ²)					0.9840
<40	11/122 (9.0)	TZP_ALL 10/107 (9.3)	1.01 [0.43; 2.37]	0.9853	
>=40	1/122 (0.8)	TZP_ALL 1/107 (0.9)	NE	0.9999	
eGFR at baseline (mL/min/1.73m ²)					0.7444
<60	3/122 (2.5)	TZP_ALL 2/107 (1.9)	NE	0.9999	
>=60	9/122 (7.4)	TZP_ALL 9/107 (8.4)	1.07 [0.42; 2.70]	0.8860	
Duration of diabetes group 3					0.8397
<=5 years	1/122 (0.8)	TZP_ALL 2/107 (1.9)	NE	0.5955	
>5 to <=10 years	2/122 (1.6)	TZP_ALL 3/107 (2.8)	NE	0.9999	
>10 years	9/122 (7.4)	TZP_ALL 6/107 (5.6)	0.89 [0.32; 2.51]	0.8274	

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

Geographic Region 7						0.5899
OECD	8/122 (6.6)	TZP_ALL	8/107 (7.5)	1.23 [0.46; 3.27]	0.6824	
Non-OECD	4/122 (3.3)	TZP_ALL	3/107 (2.8)	NE	0.7139	

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

Time-to-event analysis of composite kidney endpoint by treatment from Baseline to end of study

Data from RCT SURPASS-4

(Safety Analysis Set - Population 1)

- 2 treatment arms -

Page 2 of 2

13:13 22NOV2022

TDTM

Insulin Glargine Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)	Hazard ratio vs. Insulin Glargine HR [95% CI]*a	p-value*b	p-value for interaction
---	--	--	-----------	----------------------------

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category;
NE = not evaluated due to insufficient data; TZP = Tirzepatide.

*a - Hazard ratio, and two-sided 95% CI for comparing tirzepatide arms versus Insulin Glargine from Cox Proportional Hazards model.

*b - P-value is from a Cox Proportional Hazards model: response = tirzepatide arms. When the total number of outcomes is < 10, Fishers Exact Test is used to compare treatment groups, and Hazard Ratio is not calculated

Composite kidney endpoint is composed of the following: instance of new macroalbuminuria reduction in eGFR by $\geq 40\%$ compared to baseline, end-stage renal disease, renal death.

End-stage renal disease is itself a composite endpoint and is comprised of: eGFR < 15 mL/min/1.73m², renal transplantation, initiation of chronic dialysis.

Censoring occurs when no event has taken place for a subject prior to their safety follow-up visit, death from any other cause, or last known time they were alive.

Details see Section 4.2.5.2.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_tte_compkid_pop1.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_tte_compkid_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

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

Anhang 4-G.2.4: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des EQ-5D VAS Scores ($\geq 7,0$) in Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 1 von 2
7:08 20OCT2022
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS EQ5D02-EQ VAS Score Improvement of ≥ 7 Points							
Overall	38/122 (31,15)	TZP_ALL	43/107 (40,19)	1,290 [0,908; 1,832] 0,1678	1,485 [0,862; 2,559] 0,1678	0,090 [-0,034; 0,214] 0,1678	
Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$)							0,0152
<=8.5%	22/78 (28,21)	TZP_ALL	29/56 (51,79)	1,836 [1,188; 2,837] 0,0069	2,734 [1,331; 5,615] 0,0069	0,236 [0,071; 0,400] 0,0069	
>8.5%	16/44 (36,36)	TZP_ALL	14/51 (27,45)	0,755 [0,417; 1,366] 0,3830	0,662 [0,278; 1,579] 0,3830	-0,089 [-0,277; 0,099] 0,3830	
Pooled Age Group 1							0,8471
<65	22/66 (33,33)	TZP_ALL	28/68 (41,18)	1,235 [0,792; 1,926] 0,3761	1,400 [0,693; 2,830] 0,3761	0,078 [-0,085; 0,242] 0,3761	
≥ 65	16/56 (28,57)	TZP_ALL	15/39 (38,46)	1,346 [0,758; 2,389] 0,3758	1,563 [0,656; 3,720] 0,3758	0,099 [-0,094; 0,292] 0,3758	
Baseline BMI Group 2							0,2053
<30	15/41 (36,59)	TZP_ALL	10/33 (30,30)	0,828 [0,430; 1,596] 0,6271	0,754 [0,284; 2,002] 0,6271	-0,063 [-0,278; 0,152] 0,6271	
≥ 30 to <35	12/49 (24,49)	TZP_ALL	20/44 (45,45)	1,856 [1,030; 3,344] 0,0488	2,569 [1,065; 6,201] 0,0488	0,210 [0,020; 0,400] 0,0488	
≥ 35	11/32 (34,38)	TZP_ALL	13/30 (43,33)	1,261 [0,672; 2,366] 0,6029	1,460 [0,523; 4,075] 0,6029	0,090 [-0,152; 0,331] 0,6029	
Baseline BMI Group 3							0,3513

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

<40	34/110 (30,91)	TZP_ALL	36/96 (37,50)	1,213 [0,829; 1,775] 0,3767	1,341 [0,752; 2,391] 0,3767	0,066 [-0,064; 0,196] 0,3767	
-----	-------------------	---------	------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	--

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des EQ-5D VAS Scores ($\geq 7,0$) in Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 2 von 2
7:08 20OCT2022
PDEPM

	Insulin Glargine	TZP_ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			
Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	p-Wert der Interaktion*b
>=40	4/12 (33,33)	TZP_ALL	7/11 (63,64)	1,909 [0,764; 4,773] 0,2203	3,500 [0,628; 19,496] 0,2203	0,303 [-0,087; 0,693] 0,2203	
Type II Diabetes Duration Group 3							0,2662
<=5 years	7/27 (25,93)	TZP_ALL	13/24 (54,17)	2,089 [1,001; 4,362] 0,0492	3,377 [1,041; 10,957] 0,0492	0,282 [0,023; 0,541] 0,0492	
>10 years	23/65 (35,38)	TZP_ALL	17/48 (35,42)	1,001 [0,605; 1,657] >,9999	1,001 [0,459; 2,184] >,9999	0,000 [-0,178; 0,179] >,9999	
>5 to <=10 years	8/30 (26,67)	TZP_ALL	13/35 (37,14)	1,393 [0,669; 2,900] 0,4318	1,625 [0,563; 4,693] 0,4318	0,105 [-0,120; 0,330] 0,4318	
Baseline eGFR Group 1							0,3614
<60	3/14 (21,43)	TZP_ALL	2/14 (14,29)	0,667 [0,131; 3,398] >,9999	0,611 [0,085; 4,371] >,9999	-0,071 [-0,354; 0,211] >,9999	
>=60	35/108 (32,41)	TZP_ALL	41/93 (44,09)	1,360 [0,953; 1,942] 0,1087	1,645 [0,926; 2,921] 0,1087	0,117 [-0,017; 0,251] 0,1087	
Sex							0,1673
F	10/32 (31,25)	TZP_ALL	20/37 (54,05)	1,730 [0,955; 3,132] 0,0878	2,588 [0,963; 6,954] 0,0878	0,228 [0,001; 0,455] 0,0878	
M	28/90 (31,11)	TZP_ALL	23/70 (32,86)	1,056 [0,670; 1,664] 0,8650	1,084 [0,555; 2,116] 0,8650	0,017 [-0,128; 0,163] 0,8650	
Geographic Region 7							0,4934
Non-OECD	18/45 (40,00)	TZP_ALL	25/46 (54,35)	1,359 [0,871; 2,121] 0,2097	1,786 [0,777; 4,104] 0,2097	0,143 [-0,060; 0,346] 0,2097	

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

OECD	20/77 (25,97)	TZP_ALL	18/61 (29,51)	1,136 [0,661; 1,951] 0,7030	1,193 [0,564; 2,525] 0,7030	0,035 [-0,115; 0,186] 0,7030	
------	------------------	---------	------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	--

Abbreviations: EQ-5D: The European Quality of Life - 5 dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus..
 Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch

*a - Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95% KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.
 *b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_eq5d_i07_pop1.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_eq5d_i07_pop1.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des EQ-5D VAS Scores (≥ 10,0) in Woche 52
 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Seite 1 von 2
 7:22 20OCT2022
 PDEM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a		
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS EQ5D02-EQ VAS Score Improvement of >=10 Points							
Overall	38/122 (31,15)	TZP_ALL 43/107 (40,19)	1,290 [0,908; 1,832] 0,1678	1,485 [0,862; 2,559] 0,1678	0,090 [-0,034; 0,214] 0,1678		
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0,0152
<=8.5%	22/78 (28,21)	TZP_ALL 29/56 (51,79)	1,836 [1,188; 2,837] 0,0069	2,734 [1,331; 5,615] 0,0069	0,236 [0,071; 0,400] 0,0069		
>8.5%	16/44 (36,36)	TZP_ALL 14/51 (27,45)	0,755 [0,417; 1,366] 0,3830	0,662 [0,278; 1,579] 0,3830	-0,089 [-0,277; 0,099] 0,3830		
Pooled Age Group 1							0,8471
<65	22/66 (33,33)	TZP_ALL 28/68 (41,18)	1,235 [0,792; 1,926] 0,3761	1,400 [0,693; 2,830] 0,3761	0,078 [-0,085; 0,242] 0,3761		
>=65	16/56 (28,57)	TZP_ALL 15/39 (38,46)	1,346 [0,758; 2,389] 0,3758	1,563 [0,656; 3,720] 0,3758	0,099 [-0,094; 0,292] 0,3758		
Baseline BMI Group 2							0,2053
<30	15/41 (36,59)	TZP_ALL 10/33 (30,30)	0,828 [0,430; 1,596] 0,6271	0,754 [0,284; 2,002] 0,6271	-0,063 [-0,278; 0,152] 0,6271		
>=30 to <35	12/49 (24,49)	TZP_ALL 20/44 (45,45)	1,856 [1,030; 3,344] 0,0488	2,569 [1,065; 6,201] 0,0488	0,210 [0,020; 0,400] 0,0488		
>=35	11/32 (34,38)	TZP_ALL 13/30 (43,33)	1,261 [0,672; 2,366] 0,6029	1,460 [0,523; 4,075] 0,6029	0,090 [-0,152; 0,331] 0,6029		
Baseline BMI Group 3							0,3513

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

<40	34/110 (30,91)	TZP_ALL	36/96 (37,50)	1,213 [0,829; 1,775] 0,3767	1,341 [0,752; 2,391] 0,3767	0,066 [-0,064; 0,196] 0,3767	
-----	-------------------	---------	------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	--

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des EQ-5D VAS Scores ($\geq 10,0$) in Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 2 von 2
7:22 20OCT2022
PDEPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a		
>=40	4/12 (33,33)	TZP_ALL 7/11 (63,64)	1,909 [0,764; 4,773] 0,2203	3,500 [0,628; 19,496] 0,2203	0,303 [-0,087; 0,693] 0,2203		
Type II Diabetes Duration Group 3						0,2662	
<=5 years	7/27 (25,93)	TZP_ALL 13/24 (54,17)	2,089 [1,001; 4,362] 0,0492	3,377 [1,041; 10,957] 0,0492	0,282 [0,023; 0,541] 0,0492		
>10 years	23/65 (35,38)	TZP_ALL 17/48 (35,42)	1,001 [0,605; 1,657] >,9999	1,001 [0,459; 2,184] >,9999	0,000 [-0,178; 0,179] >,9999		
>5 to <=10 years	8/30 (26,67)	TZP_ALL 13/35 (37,14)	1,393 [0,669; 2,900] 0,4318	1,625 [0,563; 4,693] 0,4318	0,105 [-0,120; 0,330] 0,4318		
Baseline eGFR Group 1						0,3614	
<60	3/14 (21,43)	TZP_ALL 2/14 (14,29)	0,667 [0,131; 3,398] >,9999	0,611 [0,085; 4,371] >,9999	-0,071 [-0,354; 0,211] >,9999		
>=60	35/108 (32,41)	TZP_ALL 41/93 (44,09)	1,360 [0,953; 1,942] 0,1087	1,645 [0,926; 2,921] 0,1087	0,117 [-0,017; 0,251] 0,1087		
Sex						0,1673	
F	10/32 (31,25)	TZP_ALL 20/37 (54,05)	1,730 [0,955; 3,132] 0,0878	2,588 [0,963; 6,954] 0,0878	0,228 [0,001; 0,455] 0,0878		
M	28/90 (31,11)	TZP_ALL 23/70 (32,86)	1,056 [0,670; 1,664] 0,8650	1,084 [0,555; 2,116] 0,8650	0,017 [-0,128; 0,163] 0,8650		
Geographic Region 7						0,4934	
Non-OECD	18/45 (40,00)	TZP_ALL 25/46 (54,35)	1,359 [0,871; 2,121] 0,2097	1,786 [0,777; 4,104] 0,2097	0,143 [-0,060; 0,346] 0,2097		

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

OECD	20/77 (25,97)	TZP_ALL	18/61 (29,51)	1,136 [0,661; 1,951] 0,7030	1,193 [0,564; 2,525] 0,7030	0,035 [-0,115; 0,186] 0,7030	
------	------------------	---------	------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	--

Abbreviations: EQ-5D: The European Quality of Life - 5 dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus..

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

*a - Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95% KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t2_gba_eq5d_i10_pop1.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_eq5d_i10_pop1.rtf
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des EQ-5D VAS Scores ($\geq 15,0$) in Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 1 von 2
7:04 20OCT2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP_ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS EQ5D02-EQ VAS Score Improvement of ≥ 15 Points							
Overall	20/122 (16,39)	TZP_ALL	24/107 (22,43)	1,368 [0,802; 2,333] 0,3133	1,475 [0,762; 2,854] 0,3133	0,060 [-0,042; 0,163] 0,3133	
Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $>8.5\%$)							0,0835
<=8.5%	11/78 (14,10)	TZP_ALL	16/56 (28,57)	2,026 [1,020; 4,026] 0,0499	2,436 [1,029; 5,768] 0,0499	0,145 [0,003; 0,286] 0,0499	
>8.5%	9/44 (20,45)	TZP_ALL	8/51 (15,69)	0,767 [0,324; 1,817] 0,5988	0,724 [0,253; 2,071] 0,5988	-0,048 [-0,203; 0,108] 0,5988	
Pooled Age Group 1							0,8662
<65	12/66 (18,18)	TZP_ALL	17/68 (25,00)	1,375 [0,713; 2,652] 0,4036	1,500 [0,653; 3,448] 0,4036	0,068 [-0,071; 0,207] 0,4036	
>=65	8/56 (14,29)	TZP_ALL	7/39 (17,95)	1,256 [0,497; 3,179] 0,7761	1,313 [0,433; 3,977] 0,7761	0,037 [-0,115; 0,188] 0,7761	
Baseline BMI Group 2							0,2480
<30	7/41 (17,07)	TZP_ALL	3/33 (9,09)	0,532 [0,149; 1,901] 0,4963	0,486 [0,115; 2,048] 0,4963	-0,080 [-0,231; 0,071] 0,4963	
>=30 to <35	8/49 (16,33)	TZP_ALL	12/44 (27,27)	1,670 [0,753; 3,705] 0,2176	1,922 [0,702; 5,261] 0,2176	0,109 [-0,058; 0,277] 0,2176	

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

>=35	5/32 (15,63)	TZP_ALL	9/30 (30,00)	1,920 [0,726; 5,081] 0,2297	2,314 [0,674; 7,942] 0,2297	0,144 [-0,063; 0,350] 0,2297	
Baseline BMI Group 3							0,1266
<40	20/110 (18,18)	TZP_ALL	20/96 (20,83)	1,146 [0,657; 1,998] 0,7246	1,184 [0,593; 2,363] 0,7246	0,027 [-0,082; 0,135] 0,7246	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des EQ-5D VAS Scores ($\geq 15,0$) in Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 2 von 2
7:04 20OCT2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP_ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a		
>=40	0/12 (0,00)	TZP_ALL 4/11 (36,36)	9,783 [0,589; 162,463] 0,0373	15,000 [0,704; 319,521] 0,0373	0,364 [0,079; 0,648] 0,0373		
Type II Diabetes Duration Group 3						0,1301	
<=5 years	4/27 (14,81)	TZP_ALL 7/24 (29,17)	1,969 [0,656; 5,906] 0,3095	2,368 [0,596; 9,403] 0,3095	0,144 [-0,082; 0,369] 0,3095		
>10 years	14/65 (21,54)	TZP_ALL 8/48 (16,67)	0,774 [0,353; 1,696] 0,6330	0,729 [0,278; 1,907] 0,6330	-0,049 [-0,194; 0,097] 0,6330		
>5 to <=10 years	2/30 (6,67)	TZP_ALL 9/35 (25,71)	3,857 [0,903; 16,485] 0,0517	4,846 [0,957; 24,549] 0,0517	0,190 [0,020; 0,361] 0,0517		
Baseline eGFR Group 1						0,6879	
<60	2/14 (14,29)	TZP_ALL 2/14 (14,29)	1,000 [0,163; 6,138] >,9999	1,000 [0,120; 8,306] >,9999	0,000 [-0,259; 0,259] >,9999		
>=60	18/108 (16,67)	TZP_ALL 22/93 (23,66)	1,419 [0,813; 2,479] 0,2217	1,549 [0,772; 3,108] 0,2217	0,070 [-0,041; 0,181] 0,2217		
Sex						0,2370	
F	5/32 (15,63)	TZP_ALL 12/37 (32,43)	2,076 [0,819; 5,260] 0,1613	2,592 [0,799; 8,407] 0,1613	0,168 [-0,028; 0,364] 0,1613		
M	15/90 (16,67)	TZP_ALL 12/70 (17,14)	1,029 [0,515; 2,054] >,9999	1,034 [0,450; 2,379] >,9999	0,005 [-0,112; 0,122] >,9999		
Geographic Region 7						0,5799	

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

Non-OECD	9/45 (20,00)	TZP_ALL	14/46 (30,43)	1,522 [0,734; 3,157] 0,3357	1,750 [0,668; 4,586] 0,3357	0,104 [-0,073; 0,281] 0,3357	
OECD	11/77 (14,29)	TZP_ALL	10/61 (16,39)	1,148 [0,522; 2,523] 0,8131	1,176 [0,464; 2,985] 0,8131	0,021 [-0,100; 0,142] 0,8131	

Abbreviations: EQ-5D: The European Quality of Life - 5 dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus..

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

*a - Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95% KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t2_gba_eq5d_i15_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_eq5d_i15_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

Anhang 4-G.2.5: Jegliche unerwünschte Ereignisse

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil a: UE (Gesamtrate) - 2 Behandlungsarme

Seite 1 von 3
11:35 19OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ADVERSE EVENTS							
Overall	76/122 (62,30)	TZP_ALL	74/107 (69,16)	1,110 [0,921; 1,339] 0,3297	1,357 [0,783; 2,352] 0,3297	0,069 [-0,054; 0,191] 0,3297	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0,2939
<=8.5%	46/78 (58,97)	TZP_ALL	40/56 (71,43)	1,211 [0,945; 1,553] 0,1489	1,739 [0,834; 3,626] 0,1489	0,125 [-0,036; 0,286] 0,1489	
>8.5%	30/44 (68,18)	TZP_ALL	34/51 (66,67)	0,978 [0,739; 1,294] >,9999	0,933 [0,395; 2,208] >,9999	-0,015 [-0,204; 0,174] >,9999	
Pooled Age Group 1							0,9739
<65	41/66 (62,12)	TZP_ALL	47/68 (69,12)	1,113 [0,870; 1,424] 0,4676	1,365 [0,667; 2,791] 0,4676	0,070 [-0,091; 0,230] 0,4676	
>=65	35/56 (62,50)	TZP_ALL	27/39 (69,23)	1,108 [0,828; 1,482] 0,5205	1,350 [0,566; 3,219] 0,5205	0,067 [-0,125; 0,260] 0,5205	
Baseline BMI Group 2							0,1188
<30	21/41 (51,22)	TZP_ALL	22/33 (66,67)	1,302 [0,887; 1,911] 0,2375	1,905 [0,738; 4,916] 0,2375	0,154 [-0,068; 0,376] 0,2375	
>=30 to <35	32/49 (65,31)	TZP_ALL	35/44 (79,55)	1,218 [0,946; 1,569] 0,1663	2,066 [0,807; 5,286] 0,1663	0,142 [-0,036; 0,321] 0,1663	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil a: UE (Gesamtrate) - 2 Behandlungsarme

Seite 2 von 3
11:35 19OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
>=35	23/32 (71,88)	TZP_ALL	17/30 (56,67)	0,788 [0,539; 1,154] 0,2895	0,512 [0,178; 1,471] 0,2895	-0,152 [-0,388; 0,084] 0,2895	
Baseline BMI Group 3							0,1754
<40	67/110 (60,91)	TZP_ALL	68/96 (70,83)	1,163 [0,955; 1,416] 0,1444	1,559 [0,870; 2,793] 0,1444	0,099 [-0,030; 0,228] 0,1444	
>=40	9/12 (75,00)	TZP_ALL	6/11 (54,55)	0,727 [0,387; 1,366] 0,4003	0,400 [0,068; 2,337] 0,4003	-0,205 [-0,587; 0,178] 0,4003	
Type II Diabetes Duration Group 3							0,7010
<=5 years	17/27 (62,96)	TZP_ALL	16/24 (66,67)	1,059 [0,706; 1,587] >,9999	1,176 [0,371; 3,728] >,9999	0,037 [-0,225; 0,299] >,9999	
>10 years	39/65 (60,00)	TZP_ALL	30/48 (62,50)	1,042 [0,775; 1,400] 0,8466	1,111 [0,516; 2,392] 0,8466	0,025 [-0,156; 0,206] 0,8466	
>5 to <=10 years	20/30 (66,67)	TZP_ALL	28/35 (80,00)	1,200 [0,887; 1,624] 0,2658	2,000 [0,650; 6,151] 0,2658	0,133 [-0,081; 0,348] 0,2658	
Baseline eGFR Group 1							0,7040
<60	8/14 (57,14)	TZP_ALL	10/14 (71,43)	1,250 [0,713; 2,192] 0,6946	1,875 [0,390; 9,013] 0,6946	0,143 [-0,208; 0,494] 0,6946	
>=60	68/108 (62,96)	TZP_ALL	64/93 (68,82)	1,093 [0,896; 1,334] 0,4566	1,298 [0,722; 2,336] 0,4566	0,059 [-0,072; 0,190] 0,4566	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil a: UE (Gesamtrate) - 2 Behandlungsarme

Seite 3 von 3
11:35 19OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
Sex							0,4401
F	23/32 (71,88)	TZP_ALL	26/37 (70,27)	0,978 [0,723; 1,322] >,9999	0,925 [0,325; 2,628] >,9999	-0,016 [-0,230; 0,198] >,9999	
M	53/90 (58,89)	TZP_ALL	48/70 (68,57)	1,164 [0,921; 1,472] 0,2485	1,523 [0,790; 2,937] 0,2485	0,097 [-0,052; 0,246] 0,2485	
Geographic Region 7							0,0542
Non-OECD	28/45 (62,22)	TZP_ALL	38/46 (82,61)	1,328 [1,020; 1,728] 0,0361	2,884 [1,091; 7,622] 0,0361	0,204 [0,025; 0,383] 0,0361	
OECD	48/77 (62,34)	TZP_ALL	36/61 (59,02)	0,947 [0,721; 1,242] 0,7277	0,870 [0,437; 1,730] 0,7277	-0,033 [-0,197; 0,131] 0,7277	

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t2_gba_ae_any_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_ae_any_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen als schwer eingestuft über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)

Seite 1 von 4
13:55 09DEC2022
PDPM

Teil a: UE (nach Schweregrad) - 2 Behandlungsarme

	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine			
Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	p-Wert der Interaktion* b
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen als schwer eingestuft ADVERSE EVENTS							
Overall	15/122 (12,30)	TZP_ALL	17/107 (15,89)	1,292 [0,679; 2,460] 0,4514	1,347 [0,637; 2,849] 0,4514	0,036 [-0,055; 0,126] 0,4514	
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0,5095
<=8.5%	9/78 (11,54)	TZP_ALL	10/56 (17,86)	1,548 [0,673; 3,558] 0,3249	1,667 [0,629; 4,418] 0,3249	0,063 [-0,060; 0,186] 0,3249	
>8.5%	6/44 (13,64)	TZP_ALL	7/51 (13,73)	1,007 [0,365; 2,772] >,9999	1,008 [0,312; 3,258] >,9999	0,001 [-0,138; 0,139] >,9999	
Pooled Age Group 1							0,6357
<65	8/66 (12,12)	TZP_ALL	12/68 (17,65)	1,456 [0,636; 3,332] 0,4690	1,554 [0,591; 4,086] 0,4690	0,055 [-0,065; 0,175] 0,4690	
>=65	7/56 (12,50)	TZP_ALL	5/39 (12,82)	1,026 [0,351; 2,997] >,9999	1,029 [0,301; 3,515] >,9999	0,003 [-0,133; 0,139] >,9999	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen als schwer eingestuft über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)

Seite 2 von 4
13:55 09DEC2022
PDPM

Teil a: UE (nach Schweregrad) - 2 Behandlungsarme

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
Baseline BMI Group 2							0,6282
<30	7/41 (17,07)	TZP_ALL	5/33 (15,15)	0,887 [0,310; 2,541] >,9999	0,867 [0,248; 3,033] >,9999	-0,019 [-0,187; 0,149] >,9999	
>=30 to <35	5/49 (10,20)	TZP_ALL	6/44 (13,64)	1,336 [0,438; 4,075] 0,7509	1,389 [0,393; 4,917] 0,7509	0,034 [-0,098; 0,166] 0,7509	
>=35	3/32 (9,38)	TZP_ALL	6/30 (20,00)	2,133 [0,585; 7,776] 0,2940	2,417 [0,546; 10,698] 0,2940	0,106 [-0,069; 0,281] 0,2940	
Baseline BMI Group 3							0,8705
<40	14/110 (12,73)	TZP_ALL	16/96 (16,67)	1,310 [0,675; 2,541] 0,4364	1,371 [0,631; 2,980] 0,4364	0,039 [-0,058; 0,137] 0,4364	
>=40	1/12 (8,33)	TZP_ALL	1/11 (9,09)	1,091 [0,077; 15,415] >,9999	1,100 [0,060; 20,013] >,9999	0,008 [-0,223; 0,238] >,9999	
Type II Diabetes Duration Group 3							0,4646

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen als schwer eingestuft über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)

Seite 3 von 4
13:55 09DEC2022
PDPM

Teil a: UE (nach Schweregrad) - 2 Behandlungsarme

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
<=5 years	2/27 (7,41)	TZP_ALL	3/24 (12,50)	1,688 [0,307; 9,261] 0,6563	1,786 [0,272; 11,713] 0,6563	0,051 [-0,114; 0,216] 0,6563	
>10 years	9/65 (13,85)	TZP_ALL	5/48 (10,42)	0,752 [0,269; 2,102] 0,7741	0,724 [0,226; 2,315] 0,7741	-0,034 [-0,155; 0,086] 0,7741	
>5 to <=10 years	4/30 (13,33)	TZP_ALL	9/35 (25,71)	1,929 [0,660; 5,634] 0,3514	2,250 [0,615; 8,233] 0,3514	0,124 [-0,065; 0,313] 0,3514	
Baseline eGFR Group 1							0,7817
<60	1/14 (7,14)	TZP_ALL	2/14 (14,29)	2,000 [0,204; 19,618] >,9999	2,167 [0,173; 27,075] >,9999	0,071 [-0,156; 0,299] >,9999	
>=60	14/108 (12,96)	TZP_ALL	15/93 (16,13)	1,244 [0,634; 2,440] 0,5514	1,291 [0,587; 2,839] 0,5514	0,032 [-0,066; 0,130] 0,5514	
Sex							0,4877
F	3/32 (9,38)	TZP_ALL	3/37 (8,11)	0,865 [0,188; 3,989] >,9999	0,853 [0,160; 4,555] >,9999	-0,013 [-0,147; 0,121] >,9999	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen als schwer eingestuft über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)

Seite 4 von 4
13:55 09DEC2022
PDPM

Teil a: UE (nach Schweregrad) - 2 Behandlungsarme

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
M	12/90 (13,33)	TZP_ALL	14/70 (20,00)	1,500 [0,741; 3,036] 0,2854	1,625 [0,699; 3,779] 0,2854	0,067 [-0,050; 0,184] 0,2854	
Geographic Region 7							0,4587
Non-OECD	6/45 (13,33)	TZP_ALL	10/46 (21,74)	1,630 [0,647; 4,111] 0,4100	1,806 [0,596; 5,473] 0,4100	0,084 [-0,071; 0,239] 0,4100	
OECD	9/77 (11,69)	TZP_ALL	7/61 (11,48)	0,982 [0,388; 2,485] >,9999	0,979 [0,343; 2,800] >,9999	-0,002 [-0,110; 0,105] >,9999	

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus.

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_aesevsg_any_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_aesevsg_any_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil c: SUE (Gesamtrate) - 2 Behandlungsarme

Seite 1 von 3
11:40 19OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ADVERSE EVENTS							
Overall	19/122 (15,57)	TZP_ALL	18/107 (16,82)	1,080 [0,599; 1,949] 0,8581	1,096 [0,542; 2,217] 0,8581	0,012 [-0,083; 0,108] 0,8581	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0,1765
<=8.5%	11/78 (14,10)	TZP_ALL	12/56 (21,43)	1,519 [0,723; 3,193] 0,3533	1,661 [0,674; 4,095] 0,3533	0,073 [-0,059; 0,206] 0,3533	
>8.5%	8/44 (18,18)	TZP_ALL	6/51 (11,76)	0,647 [0,243; 1,722] 0,4014	0,600 [0,191; 1,887] 0,4014	-0,064 [-0,208; 0,080] 0,4014	
Pooled Age Group 1							0,7788
<65	10/66 (15,15)	TZP_ALL	12/68 (17,65)	1,165 [0,540; 2,510] 0,8166	1,200 [0,480; 3,003] 0,8166	0,025 [-0,100; 0,150] 0,8166	
>=65	9/56 (16,07)	TZP_ALL	6/39 (15,38)	0,957 [0,371; 2,472] >,9999	0,949 [0,308; 2,924] >,9999	-0,007 [-0,155; 0,142] >,9999	
Baseline BMI Group 2							0,6008
<30	7/41 (17,07)	TZP_ALL	8/33 (24,24)	1,420 [0,574; 3,510] 0,5635	1,554 [0,498; 4,851] 0,5635	0,072 [-0,114; 0,258] 0,5635	
>=30 to <35	9/49 (18,37)	TZP_ALL	6/44 (13,64)	0,742 [0,287; 1,919] 0,5839	0,702 [0,228; 2,160] 0,5839	-0,047 [-0,196; 0,101] 0,5839	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 Teil c: SUE (Gesamtrate) - 2 Behandlungsarme

Seite 2 von 3
 11:40 19OCT2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
>=35	3/32 (9,38)	TZP_ALL	4/30 (13,33)	1,422 [0,347; 5,835] 0,7031	1,487 [0,304; 7,277] 0,7031	0,040 [-0,119; 0,198] 0,7031	
Baseline BMI Group 3							0,4821
<40	18/110 (16,36)	TZP_ALL	18/96 (18,75)	1,146 [0,633; 2,074] 0,7146	1,179 [0,574; 2,422] 0,7146	0,024 [-0,080; 0,128] 0,7146	
>=40	1/12 (8,33)	TZP_ALL	0/11 (0,00)	0,362 [0,016; 8,033] >,9999	0,333 [0,012; 9,068] >,9999	-0,083 [-0,240; 0,073] >,9999	
Type II Diabetes Duration Group 3							0,4313
<=5 years	4/27 (14,81)	TZP_ALL	2/24 (8,33)	0,563 [0,113; 2,802] 0,6713	0,523 [0,087; 3,147] 0,6713	-0,065 [-0,239; 0,109] 0,6713	
>10 years	10/65 (15,38)	TZP_ALL	6/48 (12,50)	0,813 [0,317; 2,082] 0,7877	0,786 [0,264; 2,334] 0,7877	-0,029 [-0,157; 0,099] 0,7877	
>5 to <=10 years	5/30 (16,67)	TZP_ALL	10/35 (28,57)	1,714 [0,659; 4,461] 0,3770	2,000 [0,597; 6,695] 0,3770	0,119 [-0,081; 0,320] 0,3770	
Baseline eGFR Group 1							0,6495
<60	1/14 (7,14)	TZP_ALL	2/14 (14,29)	2,000 [0,204; 19,618] >,9999	2,167 [0,173; 27,075] >,9999	0,071 [-0,156; 0,299] >,9999	
>=60	18/108 (16,67)	TZP_ALL	16/93 (17,20)	1,032 [0,559; 1,907] >,9999	1,039 [0,496; 2,175] >,9999	0,005 [-0,099; 0,109] >,9999	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 Teil c: SUE (Gesamtrate) - 2 Behandlungsarme

Seite 3 von 3
 11:40 19OCT2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
Sex							0,3866
F	4/32 (12,50)	TZP_ALL	3/37 (8,11)	0,649 [0,157; 2,684] 0,6964	0,618 [0,127; 2,994] 0,6964	-0,044 [-0,188; 0,101] 0,6964	
M	15/90 (16,67)	TZP_ALL	15/70 (21,43)	1,286 [0,675; 2,448] 0,5410	1,364 [0,615; 3,022] 0,5410	0,048 [-0,076; 0,171] 0,5410	
Geographic Region 7							0,9350
Non-OECD	7/45 (15,56)	TZP_ALL	8/46 (17,39)	1,118 [0,442; 2,826] >,9999	1,143 [0,377; 3,466] >,9999	0,018 [-0,134; 0,171] >,9999	
OECD	12/77 (15,58)	TZP_ALL	10/61 (16,39)	1,052 [0,488; 2,270] >,9999	1,062 [0,425; 2,654] >,9999	0,008 [-0,115; 0,131] >,9999	

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..
 Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.
 *b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_sae_pop1.sas
 Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_sae_pop1.rtf
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil a: UE (Gesamtrate) - 2 Behandlungsarme

Seite 1 von 4
7:51 21MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ADVERSE EVENTS							
Overall	16/122 (13,11)	TZP_ALL	15/107 (14,02)	1,069 [0,555; 2,057] 0,8492	1,080 [0,506; 2,304] 0,8492	0,009 [-0,080; 0,098] 0,8492	
Baseline BMI Group 2							0,5850
<30	5/41 (12,20)	TZP_ALL	6/33 (18,18)	1,491 [0,499; 4,455] 0,5246	1,600 [0,442; 5,798] 0,5246	0,060 [-0,106; 0,225] 0,5246	
>=30 to <35	8/49 (16,33)	TZP_ALL	5/44 (11,36)	0,696 [0,246; 1,970] 0,5599	0,657 [0,198; 2,182] 0,5599	-0,050 [-0,189; 0,090] 0,5599	
>=35	3/32 (9,38)	TZP_ALL	4/30 (13,33)	1,422 [0,347; 5,835] 0,7031	1,487 [0,304; 7,277] 0,7031	0,040 [-0,119; 0,198] 0,7031	
Baseline BMI Group 3							0,4854
<40	15/110 (13,64)	TZP_ALL	15/96 (15,63)	1,146 [0,591; 2,220] 0,6973	1,173 [0,541; 2,545] 0,6973	0,020 [-0,077; 0,117] 0,6973	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil a: UE (Gesamtrate) - 2 Behandlungsarme

Seite 2 von 4
7:51 21MAR2023
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
>=40	1/12 (8,33)	TZP_ALL	0/11 (0,00)	0,362 [0,016; 8,033] >,9999	0,333 [0,012; 9,068] >,9999	-0,083 [-0,240; 0,073] >,9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0,0896
<=8.5%	9/78 (11,54)	TZP_ALL	11/56 (19,64)	1,702 [0,756; 3,832] 0,2243	1,874 [0,719; 4,883] 0,2243	0,081 [-0,045; 0,207] 0,2243	
>8.5%	7/44 (15,91)	TZP_ALL	4/51 (7,84)	0,493 [0,154; 1,573] 0,3359	0,450 [0,122; 1,654] 0,3359	-0,081 [-0,212; 0,050] 0,3359	
Baseline eGFR Group 1							0,9424
<60	1/14 (7,14)	TZP_ALL	1/14 (7,14)	1,000 [0,069; 14,454] >,9999	1,000 [0,056; 17,751] >,9999	0,000 [-0,191; 0,191] >,9999	
>=60	15/108 (13,89)	TZP_ALL	14/93 (15,05)	1,084 [0,553; 2,126] 0,8427	1,099 [0,500; 2,415] 0,8427	0,012 [-0,086; 0,109] 0,8427	
Geographic Region 7							0,8206

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil a: UE (Gesamtrate) - 2 Behandlungsarme

Seite 3 von 4
7:51 21MAR2023
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
Non-OECD	6/45 (13,33)	TZP_ALL	6/46 (13,04)	0,978 [0,341; 2,808] >,9999	0,975 [0,289; 3,284] >,9999	-0,003 [-0,142; 0,136] >,9999	
OECD	10/77 (12,99)	TZP_ALL	9/61 (14,75)	1,136 [0,493; 2,620] 0,8071	1,160 [0,439; 3,061] 0,8071	0,018 [-0,099; 0,134] 0,8071	
Pooled Age Group 1							0,9674
<65	9/66 (13,64)	TZP_ALL	10/68 (14,71)	1,078 [0,468; 2,484] >,9999	1,092 [0,413; 2,886] >,9999	0,011 [-0,107; 0,129] >,9999	
>=65	7/56 (12,50)	TZP_ALL	5/39 (12,82)	1,026 [0,351; 2,997] >,9999	1,029 [0,301; 3,515] >,9999	0,003 [-0,133; 0,139] >,9999	
Sex							0,4047
F	4/32 (12,50)	TZP_ALL	3/37 (8,11)	0,649 [0,157; 2,684] 0,6964	0,618 [0,127; 2,994] 0,6964	-0,044 [-0,188; 0,101] 0,6964	
M	12/90 (13,33)	TZP_ALL	12/70 (17,14)	1,286 [0,615; 2,686] 0,5127	1,345 [0,564; 3,208] 0,5127	0,038 [-0,075; 0,151] 0,5127	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil a: UE (Gesamtrate) - 2 Behandlungsarme

Seite 4 von 4
7:51 21MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
			Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
Type II Diabetes Duration Group 3							0,3473
<=5 years	3/27 (11,11)	TZP_ALL	1/24 (4,17)	0,375 [0,042; 3,369] 0,6123	0,348 [0,034; 3,590] 0,6123	-0,069 [-0,212; 0,074] 0,6123	
>10 years	8/65 (12,31)	TZP_ALL	4/48 (8,33)	0,677 [0,216; 2,119] 0,5537	0,648 [0,183; 2,290] 0,5537	-0,040 [-0,152; 0,072] 0,5537	
>5 to <=10 years	5/30 (16,67)	TZP_ALL	10/35 (28,57)	1,714 [0,659; 4,461] 0,3770	2,000 [0,597; 6,695] 0,3770	0,119 [-0,081; 0,320] 0,3770	

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_ae_hosp_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_ae_hosp_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 Teil d: Therapieabbruch aufgrund von UE - 2 Behandlungsarme

Seite 1 von 3
 11:42 19OCT2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP_ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE ADVERSE EVENTS							
Overall	7/122 (5,74)	TZP_ALL	7/107 (6,54)	1,140 [0,413; 3,146] >,9999	1,150 [0,390; 3,391] >,9999	0,008 [-0,054; 0,070] >,9999	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0,3207
<=8.5%	4/78 (5,13)	TZP_ALL	5/56 (8,93)	1,741 [0,489; 6,195] 0,4901	1,814 [0,464; 7,083] 0,4901	0,038 [-0,051; 0,127] 0,4901	
>8.5%	3/44 (6,82)	TZP_ALL	2/51 (3,92)	0,575 [0,101; 3,287] 0,6600	0,558 [0,089; 3,501] 0,6600	-0,029 [-0,121; 0,063] 0,6600	
Pooled Age Group 1							0,5192
<65	3/66 (4,55)	TZP_ALL	5/68 (7,35)	1,618 [0,403; 6,499] 0,7183	1,667 [0,382; 7,273] 0,7183	0,028 [-0,052; 0,108] 0,7183	
>=65	4/56 (7,14)	TZP_ALL	2/39 (5,13)	0,718 [0,138; 3,729] >,9999	0,703 [0,122; 4,039] >,9999	-0,020 [-0,117; 0,077] >,9999	
Baseline BMI Group 2							0,2727
<30	2/41 (4,88)	TZP_ALL	5/33 (15,15)	3,106 [0,643; 14,996] 0,2307	3,482 [0,630; 19,256] 0,2307	0,103 [-0,036; 0,242] 0,2307	
>=30 to <35	3/49 (6,12)	TZP_ALL	1/44 (2,27)	0,371 [0,040; 3,439] 0,6190	0,357 [0,036; 3,560] 0,6190	-0,038 [-0,119; 0,042] 0,6190	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)

Seite 2 von 3
11:42 19OCT2022
DDDM

Teil d: Therapieabbruch aufgrund von UE - 2 Behandlungsarme

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP_ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
>=35	2/32 (6,25)	TZP_ALL	1/30 (3,33)	0,533 [0,051; 5,582] >,9999	0,517 [0,044; 6,019] >,9999	-0,029 [-0,135; 0,076] >,9999	
Baseline BMI Group 3							0,9775
<40	7/110 (6,36)	TZP_ALL	7/96 (7,29)	1,146 [0,417; 3,150] 0,7901	1,157 [0,391; 3,426] 0,7901	0,009 [-0,060; 0,078] 0,7901	
Type II Diabetes Duration Group 3							0,8563
<=5 years	2/27 (7,41)	TZP_ALL	3/24 (12,50)	1,688 [0,307; 9,261] 0,6563	1,786 [0,272; 11,713] 0,6563	0,051 [-0,114; 0,216] 0,6563	
>10 years	3/65 (4,62)	TZP_ALL	2/48 (4,17)	0,903 [0,157; 5,195] >,9999	0,899 [0,144; 5,598] >,9999	-0,004 [-0,081; 0,072] >,9999	
>5 to <=10 years	2/30 (6,67)	TZP_ALL	2/35 (5,71)	0,857 [0,128; 5,721] >,9999	0,848 [0,112; 6,419] >,9999	-0,010 [-0,127; 0,108] >,9999	
Baseline eGFR Group 1							0,2704
<60	0/14 (0,00)	TZP_ALL	2/14 (14,29)	5,000 [0,262; 95,322] 0,4815	5,800 [0,254; 132,560] 0,4815	0,143 [-0,040; 0,326] 0,4815	
>=60	7/108 (6,48)	TZP_ALL	5/93 (5,38)	0,829 [0,272; 2,526] 0,7754	0,820 [0,251; 2,675] 0,7754	-0,011 [-0,076; 0,054] 0,7754	
Sex							0,1529

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 Teil d: Therapieabbruch aufgrund von UE - 2 Behandlungsarme

Seite 3 von 3
 11:42 19OCT2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
F	2/32 (6,25)	TZP_ALL	0/37 (0,00)	0,173 [0,009; 3,481] 0,2114	0,163 [0,008; 3,517] 0,2114	-0,063 [-0,146; 0,021] 0,2114	
M	5/90 (5,56)	TZP_ALL	7/70 (10,00)	1,800 [0,597; 5,431] 0,3685	1,889 [0,573; 6,228] 0,3685	0,044 [-0,040; 0,129] 0,3685	
Geographic Region 7							0,4345
Non-OECD	3/45 (6,67)	TZP_ALL	5/46 (10,87)	1,630 [0,414; 6,423] 0,7139	1,707 [0,383; 7,611] 0,7139	0,042 [-0,074; 0,158] 0,7139	
OECD	4/77 (5,19)	TZP_ALL	2/61 (3,28)	0,631 [0,120; 3,332] 0,6936	0,619 [0,109; 3,496] 0,6936	-0,019 [-0,086; 0,048] 0,6936	

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..
 Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.
 *b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_dae_pop1.sas
 Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_dae_pop1.rtf
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-G.2.6: UE von besonderem Interesse

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht-schweren, symptomatischen Hypoglykämien (<54 mg/dL) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Seite 1 von 2
 6:14 25OCT2022
 PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a		
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Hypoglykämien HYPOGLYCAEMIA							
Overall	16/122 (13,11)	TZP_ALL 2/107 (1,87)	0,143 [0,034; 0,606] 0,0022	0,126 [0,028; 0,562] 0,0022	-0,112 [-0,178; -0,047] 0,0022		
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0,5418
<=8.5%	12/78 (15,38)	TZP_ALL 2/56 (3,57)	0,232 [0,054; 0,997] 0,0422	0,204 [0,044; 0,950] 0,0422	-0,118 [-0,212; -0,024] 0,0422		
>8.5%	4/44 (9,09)	TZP_ALL 0/51 (0,00)	0,096 [0,005; 1,735] 0,0426	0,087 [0,005; 1,670] 0,0426	-0,091 [-0,176; -0,006] 0,0426		
Pooled Age Group 1							0,4753
<65	10/66 (15,15)	TZP_ALL 1/68 (1,47)	0,097 [0,013; 0,737] 0,0041	0,084 [0,010; 0,673] 0,0041	-0,137 [-0,228; -0,046] 0,0041		
>=65	6/56 (10,71)	TZP_ALL 1/39 (2,56)	0,239 [0,030; 1,910] 0,2337	0,219 [0,025; 1,899] 0,2337	-0,082 [-0,176; 0,013] 0,2337		
Baseline BMI Group 2							0,5466
<30	6/41 (14,63)	TZP_ALL 0/33 (0,00)	0,095 [0,006; 1,631] 0,0303	0,082 [0,004; 1,504] 0,0303	-0,146 [-0,255; -0,038] 0,0303		
>=30 to <35	6/49 (12,24)	TZP_ALL 2/44 (4,55)	0,371 [0,079; 1,745] 0,2731	0,341 [0,065; 1,787] 0,2731	-0,077 [-0,188; 0,034] 0,2731		
>=35	4/32 (12,50)	TZP_ALL 0/30 (0,00)	0,118 [0,007; 2,108] 0,1136	0,104 [0,005; 2,016] 0,1136	-0,125 [-0,240; -0,010] 0,1136		
Baseline BMI Group 3							0,9841
<40	14/110 (12,73)	TZP_ALL 2/96 (2,08)	0,164 [0,038; 0,702] 0,0040	0,146 [0,032; 0,660] 0,0040	-0,106 [-0,175; -0,038] 0,0040		

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht-schweren, symptomatischen Hypoglykämien (<54 mg/dL) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MITT - Safety Analysis Set - Population 1) - 2 Behandlungsarme -

Seite 2 von 2
6:14 25OCT2022
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion ^b
			Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a	
>=40	2/12 (16,67)	TZP_ALL	0/11 (0,00)	0,217 [0,012; 4,067] 0,4783	0,183 [0,008; 4,259] 0,4783	-0,167 [-0,378; 0,044] 0,4783	
Type II Diabetes Duration Group 3							0,6627
<=5 years	4/27 (14,81)	TZP_ALL	1/24 (4,17)	0,281 [0,034; 2,346] 0,3539	0,250 [0,026; 2,411] 0,3539	-0,106 [-0,263; 0,050] 0,3539	
>10 years	7/65 (10,77)	TZP_ALL	1/48 (2,08)	0,193 [0,025; 1,521] 0,1351	0,176 [0,021; 1,484] 0,1351	-0,087 [-0,172; -0,001] 0,1351	
>5 to <=10 years	5/30 (16,67)	TZP_ALL	0/35 (0,00)	0,078 [0,004; 1,356] 0,0173	0,065 [0,003; 1,235] 0,0173	-0,167 [-0,300; -0,033] 0,0173	
Baseline eGFR Group 1							0,2491
<60	2/14 (14,29)	TZP_ALL	1/14 (7,14)	0,500 [0,051; 4,904] >,9999	0,462 [0,037; 5,768] >,9999	-0,071 [-0,299; 0,156] >,9999	
>=60	14/108 (12,96)	TZP_ALL	1/93 (1,08)	0,083 [0,011; 0,619] 0,0010	0,073 [0,009; 0,566] 0,0010	-0,119 [-0,186; -0,052] 0,0010	
Sex							0,6231
F	4/32 (12,50)	TZP_ALL	1/37 (2,70)	0,216 [0,025; 1,837] 0,1751	0,194 [0,021; 1,838] 0,1751	-0,098 [-0,224; 0,028] 0,1751	
M	12/90 (13,33)	TZP_ALL	1/70 (1,43)	0,107 [0,014; 0,804] 0,0070	0,094 [0,012; 0,743] 0,0070	-0,119 [-0,195; -0,044] 0,0070	
Geographic Region 7							0,2342
Non-OECD	8/45 (17,78)	TZP_ALL	0/46 (0,00)	0,058 [0,003; 0,968] 0,0025	0,047 [0,003; 0,849] 0,0025	-0,178 [-0,289; -0,066] 0,0025	
OECD	8/77 (10,39)	TZP_ALL	2/61 (3,28)	0,316 [0,070; 1,432] 0,1849	0,292 [0,060; 1,431] 0,1849	-0,071 [-0,153; 0,010] 0,1849	

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

Abbreviations: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; vs.: versus..

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_hypo_nslt54_rr_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_hypo_nslt54_rr_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht-schweren, symptomatischen Hypoglykämien (≤ 70 mg/dL) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 1 von 4
2:16 27MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Hypoglykämien HYPOGLYCAEMIA							
Overall	40/122 (32,79)	TZP_ALL	6/107 (5,61)	0,171 [0,075; 0,387] <,0001	0,122 [0,049; 0,301] <,0001	-0,272 [-0,366; -0,178] <,0001	
Baseline BMI Group 2							0,3201
<30	19/41 (46,34)	TZP_ALL	1/33 (3,03)	0,065 [0,009; 0,463] <,0001	0,036 [0,005; 0,290] <,0001	-0,433 [-0,597; -0,270] <,0001	
>=30 to <35	14/49 (28,57)	TZP_ALL	4/44 (9,09)	0,318 [0,113; 0,895] 0,0199	0,250 [0,075; 0,830] 0,0199	-0,195 [-0,347; -0,042] 0,0199	
>=35	7/32 (21,88)	TZP_ALL	1/30 (3,33)	0,152 [0,020; 1,166] 0,0540	0,123 [0,014; 1,071] 0,0540	-0,185 [-0,342; -0,028] 0,0540	
Baseline BMI Group 3							0,1877
<40	38/110 (34,55)	TZP_ALL	5/96 (5,21)	0,151 [0,062; 0,368] <,0001	0,104 [0,039; 0,278] <,0001	-0,293 [-0,393; -0,194] <,0001	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht-schweren, symptomatischen Hypoglykämien (≤ 70 mg/dL) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT – Safety Analysis Set – Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 2 von 4
2:16 27MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a		
>=40	2/12 (16,67)	TZP_ALL	1/11 (9,09)	0,545 [0,057; 5,210] >,9999	0,500 [0,039; 6,439] >,9999	-0,076 [-0,347; 0,195] >,9999	
Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$)							0,8583
<=8.5%	26/78 (33,33)	TZP_ALL	3/56 (5,36)	0,161 [0,051; 0,505] <,0001	0,113 [0,032; 0,397] <,0001	-0,280 [-0,400; -0,160] <,0001	
>8.5%	14/44 (31,82)	TZP_ALL	3/51 (5,88)	0,185 [0,057; 0,602] 0,0012	0,134 [0,036; 0,505] 0,0012	-0,259 [-0,411; -0,107] 0,0012	
Baseline eGFR Group 1							0,0146
<60	3/14 (21,43)	TZP_ALL	3/14 (21,43)	1,000 [0,242; 4,131] >,9999	1,000 [0,164; 6,082] >,9999	0,000 [-0,304; 0,304] >,9999	
>=60	37/108 (34,26)	TZP_ALL	3/93 (3,23)	0,094 [0,030; 0,295] <,0001	0,064 [0,019; 0,216] <,0001	-0,310 [-0,407; -0,214] <,0001	
Geographic Region 7							0,1230

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht-schweren, symptomatischen Hypoglykämien (≤ 70 mg/dL) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 3 von 4
2:16 27MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a		
Non-OECD	18/45 (40,00)	TZP_ALL	1/46 (2,17)	0,054 [0,008; 0,390] <,0001	0,033 [0,004; 0,264] <,0001	-0,378 [-0,527; -0,229] <,0001	
OECD	22/77 (28,57)	TZP_ALL	5/61 (8,20)	0,287 [0,115; 0,713] 0,0026	0,223 [0,079; 0,631] 0,0026	-0,204 [-0,326; -0,082] 0,0026	
Pooled Age Group 1							0,6611
<65	24/66 (36,36)	TZP_ALL	5/68 (7,35)	0,202 [0,082; 0,498] <,0001	0,139 [0,049; 0,393] <,0001	-0,290 [-0,422; -0,159] <,0001	
>=65	16/56 (28,57)	TZP_ALL	1/39 (2,56)	0,090 [0,012; 0,649] 0,0009	0,066 [0,008; 0,521] 0,0009	-0,260 [-0,388; -0,132] 0,0009	
Sex							0,3016
F	9/32 (28,13)	TZP_ALL	3/37 (8,11)	0,288 [0,085; 0,975] 0,0531	0,225 [0,055; 0,923] 0,0531	-0,200 [-0,379; -0,021] 0,0531	
M	31/90 (34,44)	TZP_ALL	3/70 (4,29)	0,124 [0,040; 0,390] <,0001	0,085 [0,025; 0,293] <,0001	-0,302 [-0,411; -0,193] <,0001	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht-schweren, symptomatischen Hypoglykämien (≤ 70 mg/dL) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 4 von 4
2:16 27MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion* b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
Type II Diabetes Duration Group 3							0,4864
<=5 years	7/27 (25,93)	TZP_ALL	1/24 (4,17)	0,161 [0,021; 1,214] 0,0528	0,124 [0,014; 1,098] 0,0528	-0,218 [-0,401; -0,034] 0,0528	
>10 years	24/65 (36,92)	TZP_ALL	5/48 (10,42)	0,282 [0,116; 0,686] 0,0020	0,199 [0,069; 0,570] 0,0020	-0,265 [-0,411; -0,119] 0,0020	
>5 to <=10 years	9/30 (30,00)	TZP_ALL	0/35 (0,00)	0,045 [0,003; 0,745] 0,0004	0,032 [0,002; 0,576] 0,0004	-0,300 [-0,464; -0,136] 0,0004	

Abbreviations: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TzP: tirzepatide; vs.: versus..

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t2_gba_hypo_nsle70_rr_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_hypo_nsle70_rr_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-G.2.7: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Anhang 4-G.2.7.1: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen für SOC Gastrointestinal disorders über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 1 von 3
11:54 19OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (System Organ Class) Gastrointestinal disorders							
Overall	12/122 (9,84)	TZP_ALL	44/107 (41,12)	4,181 [2,333; 7,490] <,0001	6,402 [3,149; 13,015] <,0001	0,313 [0,206; 0,420] <,0001	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0,6144
<=8.5%	8/78 (10,26)	TZP_ALL	26/56 (46,43)	4,527 [2,216; 9,246] <,0001	7,583 [3,082; 18,661] <,0001	0,362 [0,215; 0,509] <,0001	
>8.5%	4/44 (9,09)	TZP_ALL	18/51 (35,29)	3,882 [1,420; 10,612] 0,0031	5,455 [1,680; 17,705] 0,0031	0,262 [0,106; 0,418] 0,0031	
Pooled Age Group 1							0,4784
<65	8/66 (12,12)	TZP_ALL	28/68 (41,18)	3,397 [1,672; 6,903] 0,0002	5,075 [2,099; 12,272] 0,0002	0,291 [0,150; 0,432] 0,0002	
>=65	4/56 (7,14)	TZP_ALL	16/39 (41,03)	5,744 [2,078; 15,873] <,0001	9,043 [2,722; 30,042] <,0001	0,339 [0,170; 0,507] <,0001	
Baseline BMI Group 2							0,3448
<30	3/41 (7,32)	TZP_ALL	11/33 (33,33)	4,556 [1,384; 14,997] 0,0066	6,333 [1,593; 25,184] 0,0066	0,260 [0,081; 0,440] 0,0066	
>=30 to <35	5/49 (10,20)	TZP_ALL	24/44 (54,55)	5,345 [2,232; 12,801] <,0001	10,560 [3,519; 31,691] <,0001	0,443 [0,274; 0,613] <,0001	
>=35	4/32 (12,50)	TZP_ALL	9/30 (30,00)	2,400 [0,825; 6,978] 0,1226	3,000 [0,812; 11,081] 0,1226	0,175 [-0,025; 0,375] 0,1226	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen für SOC Gastrointestinal disorders über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Seite 2 von 3
 11:54 19OCT2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a		
Baseline BMI Group 3							0,5484
<40	10/110 (9,09)	TZP_ALL 39/96 (40,63)	4,469 [2,360; 8,462] <,0001	6,842 [3,177; 14,735] <,0001	0,315 [0,203; 0,427] <,0001		
>=40	2/12 (16,67)	TZP_ALL 5/11 (45,45)	2,727 [0,658; 11,296] 0,1930	4,167 [0,607; 28,621] 0,1930	0,288 [-0,074; 0,650] 0,1930		
Type II Diabetes Duration Group 3							0,3322
<=5 years	2/27 (7,41)	TZP_ALL 11/24 (45,83)	6,188 [1,522; 25,160] 0,0029	10,577 [2,033; 55,017] 0,0029	0,384 [0,162; 0,607] 0,0029		
>10 years	4/65 (6,15)	TZP_ALL 18/48 (37,50)	6,094 [2,204; 16,852] <,0001	9,150 [2,845; 29,430] <,0001	0,313 [0,165; 0,462] <,0001		
>5 to <=10 years	6/30 (20,00)	TZP_ALL 15/35 (42,86)	2,143 [0,952; 4,824] 0,0648	3,000 [0,981; 9,170] 0,0648	0,229 [0,011; 0,446] 0,0648		
Baseline eGFR Group 1							0,6711
<60	1/14 (7,14)	TZP_ALL 7/14 (50,00)	7,000 [0,986; 49,693] 0,0329	13,000 [1,319; 128,106] 0,0329	0,429 [0,134; 0,723] 0,0329		
>=60	11/108 (10,19)	TZP_ALL 37/93 (39,78)	3,906 [2,115; 7,213] <,0001	5,826 [2,754; 12,324] <,0001	0,296 [0,181; 0,411] <,0001		
Sex							0,6243
F	3/32 (9,38)	TZP_ALL 13/37 (35,14)	3,748 [1,172; 11,989] 0,0204	5,236 [1,335; 20,543] 0,0204	0,258 [0,074; 0,442] 0,0204		

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen für SOC Gastrointestinal disorders über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Seite 3 von 3
 11:54 19OCT2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
			Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
M	9/90 (10,00)	TZP_ALL	31/70 (44,29)	4,429 [2,259; 8,682] <,0001	7,154 [3,105; 16,483] <,0001	0,343 [0,211; 0,475] <,0001	
Geographic Region 7							0,3071
Non-OECD	4/45 (8,89)	TZP_ALL	23/46 (50,00)	5,625 [2,113; 14,973] <,0001	10,250 [3,155; 33,297] <,0001	0,411 [0,244; 0,578] <,0001	
OECD	8/77 (10,39)	TZP_ALL	21/61 (34,43)	3,314 [1,578; 6,957] 0,0007	4,528 [1,836; 11,167] 0,0007	0,240 [0,103; 0,378] 0,0007	

Abbreviations: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intent-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC = System Organ Class; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_ae_socgi_sg_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_ae_socgi_sg_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

Anhang 4-G.2.7.2: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
für PT Nausea über die gesamte Studiendauer
inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 1 von 3
11:58 19OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a		
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term) Nausea							
Overall	3/122 (2,46)	TZP_ALL 23/107 (21,50)	8,741 [2,700; 28,300] <,0001	10,861 [3,158; 37,349] <,0001	0,190 [0,108; 0,273] <,0001		
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0,8239
<=8.5%	2/78 (2,56)	TZP_ALL 13/56 (23,21)	9,054 [2,127; 38,542] 0,0004	11,488 [2,475; 53,319] 0,0004	0,207 [0,090; 0,323] 0,0004		
>8.5%	1/44 (2,27)	TZP_ALL 10/51 (19,61)	8,627 [1,149; 64,756] 0,0095	10,488 [1,285; 85,617] 0,0095	0,173 [0,056; 0,291] 0,0095		
Pooled Age Group 1							0,7865
<65	1/66 (1,52)	TZP_ALL 13/68 (19,12)	12,618 [1,698; 93,752] 0,0011	15,364 [1,948; 121,196] 0,0011	0,176 [0,078; 0,274] 0,0011		
>=65	2/56 (3,57)	TZP_ALL 10/39 (25,64)	7,179 [1,664; 30,980] 0,0030	9,310 [1,910; 45,374] 0,0030	0,221 [0,075; 0,366] 0,0030		
Baseline BMI Group 2							0,4807
<30	1/41 (2,44)	TZP_ALL 3/33 (9,09)	3,727 [0,406; 34,190] 0,3180	4,000 [0,396; 40,384] 0,3180	0,067 [-0,042; 0,175] 0,3180		
>=30 to <35	1/49 (2,04)	TZP_ALL 14/44 (31,82)	15,591 [2,137; 113,771] <,0001	22,400 [2,800; 179,194] <,0001	0,298 [0,155; 0,441] <,0001		
>=35	1/32 (3,13)	TZP_ALL 6/30 (20,00)	6,400 [0,818; 50,092] 0,0496	7,750 [0,873; 68,768] 0,0496	0,169 [0,013; 0,324] 0,0496		

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
für PT Nausea über die gesamte Studiendauer
inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 2 von 3
11:58 19OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
			Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
Baseline BMI Group 3							0,5051
<40	2/110 (1,82)	TZP_ALL	19/96 (19,79)	10,885 [2,602; 45,536] <,0001	13,325 [3,015; 58,890] <,0001	0,180 [0,096; 0,263] <,0001	
>=40	1/12 (8,33)	TZP_ALL	4/11 (36,36)	4,364 [0,571; 33,320] 0,1550	6,286 [0,577; 68,423] 0,1550	0,280 [-0,044; 0,605] 0,1550	
Type II Diabetes Duration Group 3							0,8268
<=5 years	0/27 (0,00)	TZP_ALL	5/24 (20,83)	12,347 [0,719; 212,045] 0,0181	15,513 [0,810; 297,169] 0,0181	0,208 [0,046; 0,371] 0,0181	
>10 years	2/65 (3,08)	TZP_ALL	11/48 (22,92)	7,448 [1,730; 32,062] 0,0018	9,365 [1,967; 44,582] 0,0018	0,198 [0,072; 0,324] 0,0018	
>5 to <=10 years	1/30 (3,33)	TZP_ALL	7/35 (20,00)	6,000 [0,782; 46,040] 0,0599	7,250 [0,837; 62,783] 0,0599	0,167 [0,019; 0,314] 0,0599	
Baseline eGFR Group 1							0,4032
<60	1/14 (7,14)	TZP_ALL	4/14 (28,57)	4,000 [0,509; 31,456] 0,3259	5,200 [0,500; 54,050] 0,3259	0,214 [-0,058; 0,487] 0,3259	
>=60	2/108 (1,85)	TZP_ALL	19/93 (20,43)	11,032 [2,639; 46,119] <,0001	13,608 [3,076; 60,197] <,0001	0,186 [0,100; 0,272] <,0001	
Sex							0,8236
F	1/32 (3,13)	TZP_ALL	9/37 (24,32)	7,784 [1,042; 58,155] 0,0160	9,964 [1,186; 83,701] 0,0160	0,212 [0,061; 0,363] 0,0160	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
für PT Nausea über die gesamte Studiendauer
inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 3 von 3
11:58 19OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
			Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
M	2/90 (2,22)	TZP_ALL	14/70 (20,00)	9,000 [2,115; 38,303] 0,0003	11,000 [2,408; 50,244] 0,0003	0,178 [0,079; 0,276] 0,0003	
Geographic Region 7							0,8604
Non-OECD	1/45 (2,22)	TZP_ALL	9/46 (19,57)	8,804 [1,162; 66,683] 0,0152	10,703 [1,295; 88,432] 0,0152	0,173 [0,051; 0,296] 0,0152	
OECD	2/77 (2,60)	TZP_ALL	14/61 (22,95)	8,836 [2,087; 37,406] 0,0003	11,170 [2,429; 51,370] 0,0003	0,204 [0,092; 0,315] 0,0003	

Abbreviations: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intent-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_ae_ptnaus_sg_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_ae_ptnaus_sg_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
für PT Vomiting über die gesamte Studiendauer
von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 1 von 3
14:53 21OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a		
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term) Vomiting							
Overall	2/122 (1,64)	TZP_ALL 11/107 (10,28)	6,271 [1,422; 27,662] 0,0076	6,875 [1,488; 31,761] 0,0076	0,086 [0,025; 0,148] 0,0076		
Baseline HbA1c Group (≤8.5%, >8.5%)							0,4348
<=8.5%	1/78 (1,28)	TZP_ALL 7/56 (12,50)	9,750 [1,234; 77,034] 0,0094	11,000 [1,313; 92,165] 0,0094	0,112 [0,022; 0,202] 0,0094		
>8.5%	1/44 (2,27)	TZP_ALL 4/51 (7,84)	3,451 [0,400; 29,741] 0,3685	3,660 [0,394; 34,033] 0,3685	0,056 [-0,030; 0,142] 0,3685		
Pooled Age Group 1							0,4569
<65	1/66 (1,52)	TZP_ALL 9/68 (13,24)	8,735 [1,138; 67,048] 0,0172	9,915 [1,219; 80,633] 0,0172	0,117 [0,031; 0,203] 0,0172		
>=65	1/56 (1,79)	TZP_ALL 2/39 (5,13)	2,872 [0,270; 30,580] 0,5661	2,973 [0,260; 33,985] 0,5661	0,033 [-0,044; 0,111] 0,5661		
Baseline BMI Group 2							0,4227
<30	0/41 (0,00)	TZP_ALL 6/33 (18,18)	16,104 [0,941; 275,693] 0,0060	19,618 [1,062; 362,488] 0,0060	0,182 [0,050; 0,313] 0,0060		
>=30 to <35	1/49 (2,04)	TZP_ALL 3/44 (6,82)	3,341 [0,361; 30,954] 0,3413	3,512 [0,352; 35,074] 0,3413	0,048 [-0,037; 0,132] 0,3413		
>=35	1/32 (3,13)	TZP_ALL 2/30 (6,67)	2,133 [0,204; 22,329] 0,6066	2,214 [0,190; 25,769] 0,6066	0,035 [-0,072; 0,143] 0,6066		

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen für PT Vomiting über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 2 von 3
14:53 21OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
Baseline BMI Group 3							0,3528
<40	1/110 (0,91)	TZP_ALL	9/96 (9,38)	10,313 [1,331; 79,928] 0,0066	11,276 [1,402; 90,720] 0,0066	0,085 [0,024; 0,146] 0,0066	
>=40	1/12 (8,33)	TZP_ALL	2/11 (18,18)	2,182 [0,228; 20,840] 0,5901	2,444 [0,190; 31,526] 0,5901	0,098 [-0,178; 0,375] 0,5901	
Type II Diabetes Duration Group 3							0,5832
<=5 years	0/27 (0,00)	TZP_ALL	5/24 (20,83)	12,347 [0,719; 212,045] 0,0181	15,513 [0,810; 297,169] 0,0181	0,208 [0,046; 0,371] 0,0181	
>10 years	2/65 (3,08)	TZP_ALL	4/48 (8,33)	2,708 [0,517; 14,186] 0,3987	2,864 [0,502; 16,323] 0,3987	0,053 [-0,036; 0,141] 0,3987	
>5 to <=10 years	0/30 (0,00)	TZP_ALL	2/35 (5,71)	4,296 [0,214; 86,072] 0,4952	4,552 [0,210; 98,628] 0,4952	0,057 [-0,020; 0,134] 0,4952	
Baseline eGFR Group 1							0,9155
<60	0/14 (0,00)	TZP_ALL	2/14 (14,29)	5,000 [0,262; 95,322] 0,4815	5,800 [0,254; 132,560] 0,4815	0,143 [-0,040; 0,326] 0,4815	
>=60	2/108 (1,85)	TZP_ALL	9/93 (9,68)	5,226 [1,158; 23,582] 0,0254	5,679 [1,195; 26,988] 0,0254	0,078 [0,013; 0,144] 0,0254	
Sex							0,3273
F	1/32 (3,13)	TZP_ALL	3/37 (8,11)	2,595 [0,284; 23,726] 0,6179	2,735 [0,270; 27,692] 0,6179	0,050 [-0,057; 0,156] 0,6179	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen für PT Vomiting über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 - 2 Behandlungsarme -

Seite 3 von 3
 14:53 21OCT2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a		
M	1/90 (1,11)	TZP_ALL 8/70 (11,43)	10,286 [1,317; 80,320] 0,0108	11,484 [1,401; 94,154] 0,0108	0,103 [0,026; 0,181] 0,0108		
Geographic Region 7						0,7538	
Non-OECD	1/45 (2,22)	TZP_ALL 5/46 (10,87)	4,891 [0,595; 40,237] 0,2031	5,366 [0,601; 47,887] 0,2031	0,086 [-0,013; 0,186] 0,2031		
OECD	1/77 (1,30)	TZP_ALL 6/61 (9,84)	7,574 [0,937; 61,244] 0,0439	8,291 [0,970; 70,839] 0,0439	0,085 [0,006; 0,164] 0,0439		

Abbreviations: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intent-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_ae_ptvom_sg_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_ae_ptvom_sg_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen für PT Diarrhoea über die gesamte Studiendauer inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1) - 2 Behandlungsarme -

Seite 1 von 3
12:03 19OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term) Diarrhoea							
Overall	4/122 (3,28)	TZP_ALL	19/107 (17,76)	5,416 [1,902; 15,423] 0,0003	6,369 [2,093; 19,385] 0,0003	0,145 [0,066; 0,224] 0,0003	
Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%)							0,4216
<=8.5%	2/78 (2,56)	TZP_ALL	11/56 (19,64)	7,661 [1,767; 33,219] 0,0018	9,289 [1,969; 43,812] 0,0018	0,171 [0,061; 0,281] 0,0018	
>8.5%	2/44 (4,55)	TZP_ALL	8/51 (15,69)	3,451 [0,773; 15,406] 0,1003	3,907 [0,783; 19,483] 0,1003	0,111 [-0,006; 0,229] 0,1003	
Pooled Age Group 1							0,5030
<65	3/66 (4,55)	TZP_ALL	12/68 (17,65)	3,882 [1,147; 13,137] 0,0259	4,500 [1,208; 16,767] 0,0259	0,131 [0,027; 0,235] 0,0259	
>=65	1/56 (1,79)	TZP_ALL	7/39 (17,95)	10,051 [1,287; 78,471] 0,0076	12,031 [1,415; 102,271] 0,0076	0,162 [0,036; 0,287] 0,0076	
Baseline BMI Group 2							0,5388
<30	0/41 (0,00)	TZP_ALL	6/33 (18,18)	16,104 [0,941; 275,693] 0,0060	19,618 [1,062; 362,488] 0,0060	0,182 [0,050; 0,313] 0,0060	
>=30 to <35	3/49 (6,12)	TZP_ALL	10/44 (22,73)	3,712 [1,091; 12,628] 0,0338	4,510 [1,153; 17,646] 0,0338	0,166 [0,025; 0,307] 0,0338	
>=35	1/32 (3,13)	TZP_ALL	3/30 (10,00)	3,200 [0,352; 29,103] 0,3465	3,444 [0,338; 35,093] 0,3465	0,069 [-0,054; 0,192] 0,3465	

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
für PT Diarrhoea über die gesamte Studiendauer
inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 2 von 3
12:03 19OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a		
Baseline BMI Group 3							0,8948
<40	4/110 (3,64)	TZP_ALL 17/96 (17,71)	4,870 [1,697; 13,975] 0,0010	5,703 [1,847; 17,609] 0,0010	0,141 [0,057; 0,225] 0,0010		
>=40	0/12 (0,00)	TZP_ALL 2/11 (18,18)	5,435 [0,291; 101,663] 0,2174	6,579 [0,282; 153,738] 0,2174	0,182 [-0,046; 0,410] 0,2174		
Type II Diabetes Duration Group 3							0,2341
<=5 years	0/27 (0,00)	TZP_ALL 5/24 (20,83)	12,347 [0,719; 212,045] 0,0181	15,513 [0,810; 297,169] 0,0181	0,208 [0,046; 0,371] 0,0181		
>10 years	1/65 (1,54)	TZP_ALL 8/48 (16,67)	10,833 [1,401; 83,743] 0,0044	12,800 [1,542; 106,219] 0,0044	0,151 [0,042; 0,261] 0,0044		
>5 to <=10 years	3/30 (10,00)	TZP_ALL 6/35 (17,14)	1,714 [0,468; 6,273] 0,4883	1,862 [0,423; 8,194] 0,4883	0,071 [-0,093; 0,236] 0,4883		
Baseline eGFR Group 1							0,5561
<60	0/14 (0,00)	TZP_ALL 4/14 (28,57)	9,000 [0,531; 152,450] 0,0978	12,429 [0,602; 256,663] 0,0978	0,286 [0,049; 0,522] 0,0978		
>=60	4/108 (3,70)	TZP_ALL 15/93 (16,13)	4,355 [1,497; 12,664] 0,0032	5,000 [1,597; 15,655] 0,0032	0,124 [0,041; 0,207] 0,0032		
Sex							0,1704
F	2/32 (6,25)	TZP_ALL 5/37 (13,51)	2,162 [0,450; 10,394] 0,4374	2,344 [0,422; 13,008] 0,4374	0,073 [-0,066; 0,211] 0,4374		

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
für PT Diarrhoea über die gesamte Studiendauer
inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 2 Behandlungsarme -

Seite 3 von 3
12:03 19OCT2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	TZP ALL arms		Comparison vs Insulin Glargine			p-Wert der Interaktion*b
			Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
M	2/90 (2,22)	TZP_ALL	14/70 (20,00)	9,000 [2,115; 38,303] 0,0003	11,000 [2,408; 50,244] 0,0003	0,178 [0,079; 0,276] 0,0003	
Geographic Region 7							0,6245
Non-OECD	1/45 (2,22)	TZP_ALL	9/46 (19,57)	8,804 [1,162; 66,683] 0,0152	10,703 [1,295; 88,432] 0,0152	0,173 [0,051; 0,296] 0,0152	
OECD	3/77 (3,90)	TZP_ALL	10/61 (16,39)	4,208 [1,211; 14,623] 0,0176	4,837 [1,268; 18,445] 0,0176	0,125 [0,023; 0,227] 0,0176	

Abbreviations: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intent-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - Interaktions p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t2_gba_ae_ptdiar_sg_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t2_gba_ae_ptdiar_sg_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

Anhang 4-G.2.7.3: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC

Nicht zutreffend, da die laut Verfahrensordnung festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung nicht erreicht wurden.

Anhang 4-G.2.7.4: Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT

Nicht zutreffend, da die laut Verfahrensordnung festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung nicht erreicht wurden.

Anhang 4-G.2.7.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC

Nicht zutreffend, da die laut Verfahrensordnung festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung nicht erreicht wurden.

Anhang 4-G.2.7.6: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT

Nicht zutreffend, da die laut Verfahrensordnung festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung nicht erreicht wurden.

Anhang 4-G.3: Jegliche unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Schweregrade „mild“ und „moderat“

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
Sicherheit					
<i>Unerwünschte Ereignisse (mild)</i>					
Patienten mit Ereignis	31/107 (28,97)	35/122 (28,69)	1,010 [0,672; 1,518] >0,9999	1,014 [0,572; 1,798] >0,9999	0,003 [-0,115; 0,120] >0,9999
<i>Unerwünschte Ereignisse (moderat)</i>					
Patienten mit Ereignis	26/107 (24,30)	26/122 (21,31)	1,140 [0,707; 1,838] 0,6369	1,185 [0,638; 2,201] 0,6369	0,030 [-0,079; 0,139] 0,6369
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis. Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt. a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
<i>Sicherheit</i>					
<i>Malignitäten – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	1/122 (0,82)	0,380 [0,016; 9,227] >0,9999	0,377 [0,015; 9,346] >0,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >0,9999
<i>Malignitäten – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,0)	0/122 (0,0)	-	-	-
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	4/107 (3,74)	2/122 (1,64)	2,280 [0,426; 12,204] 0,4218	2,330 [0,418; 12,982] 0,4218	0,021 [-0,021; 0,063] 0,4218
<i>Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	2/122 (1,64)	0,228 [0,011; 4,695] 0,5000	0,224 [0,011; 4,722] 0,5000	-0,016 [-0,039; 0,006] 0,5000

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

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	0/122 (0,00)	3,419 [0,141; 83,042] 0,4672	3,451 [0,139; 85,601] 0,4672	0,009 [-0,009; 0,028] 0,4672
<i>Unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	1/122 (0,82)	0,380 [0,016; 9,227] >0,9999	0,377 [0,015; 9,346] >0,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >0,9999
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	1/122 (0,82)	1,140 [0,072; 18,008] >0,9999	1,142 [0,071; 18,475] >0,9999	0,001 [-0,023; 0,025] >0,9999
<i>Nicht-unmittelbar auftretende potenzielle Überempfindlichkeit – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	2/107 (1,87)	3/122 (2,46)	0,760 [0,129; 4,464] > 0,9999	0,756 [0,124; 4,609] > 0,9999	-0,006 [-0,043; 0,032] > 0,9999
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Diabetische Retinopathien – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	1/122 (0,82)	1,140 [0,072; 18,008] > 0,9999	1,142 [0,071; 18,475] > 0,9999	0,001 [-0,023; 0,025] > 0,9999
<i>Diabetische Retinopathien – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – mild</i>					
	0/107 (0,00)	1/122 (0,82)	0,380 [0,016; 9,227] > 0,9999	0,377 [0,015; 9,346] > 0,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] > 0,9999

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
<i>Akute Erkrankungen der Gallenblase – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/122 (0,00)	-	-	-
<i>Erkrankungen der Leber – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	2/107 (1,87)	3/122 (2,46)	0,760 [0,129; 4,464] >0,9999	0,756 [0,124; 4,609] >0,9999	-0,006 [-0,043; 0,032] >0,9999
<i>Erkrankungen der Leber – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	3/122 (2,46)	0,163 [0,009; 3,116] 0,2499	0,159 [0,008; 3,110] 0,2499	-0,025 [-0,052; 0,003] 0,2499
<i>Akute renale Ereignisse – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	1/122 (0,82)	0,380 [0,016; 9,227] >0,9999	0,377 [0,015; 9,346] >0,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >0,9999

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
<i>Akute renale Ereignisse – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	2/107 (1,87)	2/122 (1,64)	1,140 [0,163; 7,956] >0,9999	1,143 [0,158; 8,256] >0,9999	0,002 [-0,032; 0,036] >0,9999
<i>Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	0/122 (0,00)	3,419 [0,141; 83,042] 0,4672	3,451 [0,139; 85,601] 0,4672	0,009 [-0,009; 0,028] 0,4672
<i>Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	1/107 (0,93)	1/122 (0,82)	1,140 [0,072; 18,008] >0,9999	1,142 [0,071; 18,475] >0,9999	0,001 [-0,023; 0,025] >0,9999
<i>Dehydrierung – mild</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/112 (0,00)	-	-	-
<i>Dehydrierung – moderat</i>					
Patienten mit Ereignis	0/107 (0,00)	0/112 (0,00)	-	-	-

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

Studie <i>Zielgröße</i> <i>Endpunkt</i>	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)	Vergleich Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI] p-Wert ^a
SURPASS-4					
<p>KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiale Komplikation; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse.</p> <p>Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.</p> <p>a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p>					

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

Anhang 4-H: Zusätzliche Analysen zu den einzelnen Tirzepatid-Studienarmen

Anhang 4-H.1: Studiendesign und Studienpopulationen

Anhang 4-H.1.1: Demografische Merkmale

Demografische Merkmale	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Geschlecht, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	122
Weiblich	15 (46,9)	8 (23,5)	14 (34,1)	37 (34,6)	32 (26,2)
Männlich	17 (53,1)	26 (76,5)	27 (65,9)	70 (65,4)	90 (73,8)
Alter					
n ^a	32	34	41	107	122
MW (SD)	60,4 (8,1)	61,6 (9,5)	60,8 (8,8)	60,9 (8,8)	63,2 (8,9)
Median	62,5	63,0	61,0	61,0	64,0
Minimum; Maximum	44; 74	38; 78	41; 78	38; 78	39; 83
Altersklasse					
n ^a	32	34	41	107	122
< 65	21 (65,6)	19 (55,9)	28 (68,3)	68 (63,6)	66 (54,1)
≥ 65	11 (34,4)	15 (44,1)	13 (31,7)	39 (36,4)	56 (45,9)
Altersklasse					
< 75	32 (100,0)	31 (91,2)	38 (92,7)	101 (94,4)	110 (90,2)

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

Demografische Merkmale	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
≥ 75	0	3 (8,8)	3 (7,3)	6 (5,6)	12 (9,8)
Körpergewicht in kg, n					
n ^a	32	34	41	107	122
MW (SD)	92,55 (23,86)	91,95 (16,23)	91,71 (15,29)	92,94 (18,43)	90,63 (18,08)
Median	89,70	90,90	92,70	91,70	86,55
Minimum; Maximum	58,0; 144,0	65,6; 134,0	64,8; 130,1	58,0; 144,0	53,2; 138,1
Körpergröße in cm					
n ^a	32	34	41	107	122
MW (SD)	167,42 (8,98)	166,70 (9,16)	169,39 (7,62)	167,94 (8,54)	167,23 (9,78)
Median	167,30	167,80	169,00	168,00	167,80
Minimum; Maximum	149,0; 189,2	147,0; 185,4	152,0; 186,0	147,0; 186,0	144,0; 191,0
BMI (kg/m²)					
n ^a	32	34	41	107	122
MW (SD)	33,943 (7,625)	33,049 (4,851)	31,914 (4,619)	32,882 (5,753)	32,314 (5,304)
Median	32,325	33,715	31,490	32,570	31,595
Minimum, Maximum	24,10; 53,95	22,10; 43,76	25,10; 43,98	22,10; 53,95	23,24; 49,29
BMI-Kategorie, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	122
< 27	5 (15,6)	3 (8,8)	6 (14,6)	14 (13,1)	21 (17,2)

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

Demografische Merkmale	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
≥ 27	27 (84,4)	31 (91,2)	35 (85,4)	93 (86,9)	101 (82,8)
n ^a	32	34	41	107	122
< 30	12 (37,5)	9 (26,5)	12 (29,3)	33 (30,8)	41 (33,6)
≥ 30 bis < 35	7 (21,9)	16 (47,1)	21 (51,2)	44 (41,1)	49 (40,2)
≥ 35	13 (40,6)	9 (26,5)	8 (19,5)	30 (28,0)	32 (26,2)
n ^a	32	34	41	107	122
< 40	26 (81,3)	31 (91,2)	39 (95,1)	96 (89,7)	110 (90,2)
≥ 40	6 (18,8)	3 (8,8)	2 (4,9)	11 (10,3)	12 (9,8)
Abstammung, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	121
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (3,1)	2 (5,9)	1 (2,4)	4 (3,7)	6 (5,0)
Asiatisch	3 (9,4)	3 (8,8)	2 (4,9)	8 (7,5)	6 (5,0)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (3,1)	0	0	1 (0,9)	1 (0,8)
Mehrere Ethnien	1 (3,1)	1 (2,9)	0	2 (1,9)	2 (1,7)
Ureinwohner Hawaiis / pazifische Inselbewohner	0	0	1 (2,4)	1 (0,9)	0
Weiß	26 (81,3)	28 (82,4)	37 (90,2)	91 (85,0)	106 (87,6)

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

Demografische Merkmale	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Fehlend	0	0	0	0	1
Ethnie, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	122
Hispanisch oder Latino	11 (34,4)	14 (41,2)	17 (41,5)	42 (39,3)	39 (32,0)
Nicht-hispanisch und Nicht-Latino	21 (65,6)	19 (55,9)	24 (58,5)	64 (59,8)	80 (65,6)
Nicht berichtet	0	1 (2,9)	0	1 (0,9)	3 (2,5)
Land, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	122
Argentinien	5 (15,6)	9 (26,5)	12 (29,3)	26 (24,3)	25 (20,5)
Australien	1 (3,1)	1 (2,9)	1 (2,4)	3 (2,8)	2 (1,6)
Brasilien	2 (6,3)	2 (5,9)	3 (7,3)	7 (6,5)	5 (4,1)
Griechenland	2 (6,3)	3 (8,8)	4 (9,8)	9 (8,4)	7 (5,7)
Israel	2 (6,3)	0	2 (4,9)	4 (3,7)	7 (5,7)
Kanada	0	2 (5,9)	2 (4,9)	4 (3,7)	8 (6,6)
Mexiko	2 (6,3)	2 (5,9)	1 (2,4)	5 (4,7)	6 (4,9)
Polen	4 (12,5)	1 (2,9)	1 (2,4)	6 (5,6)	11 (9,0)
Rumänien	2 (6,3)	3 (8,8)	1 (2,4)	6 (5,6)	8 (6,6)
Russische Föderation	2 (6,3)	0	3 (7,3)	5 (4,7)	7 (5,7)
Slowakei	0	0	1 (2,4)	1 (0,9)	1 (0,8)

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

Demografische Merkmale	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Spanien	2 (6,3)	3 (8,8)	5 (12,2)	10 (9,3)	17 (13,9)
Taiwan	0	2 (2,9)	1 (2,4)	2 (1,9)	0
Vereinigte Staaten	8 (25,0)	7 (20,6)	4 (9,8)	19 (17,8)	18 (14,8)
Geographische Region, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	122
OECD-Land	11 (34,4)	15 (44,1)	20 (48,8)	46 (43,0)	45 (36,9)
Nicht-OECD-Land	21 (65,6)	19 (55,9)	21 (51,2)	61 (57,0)	77 (63,1)
a: Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht-fehlenden Daten, die bei Anteilswerten als Nenner verwendet wird. BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung.					

Anhang 4-H.1.2: Krankheitsspezifische Merkmale

Krankheitsspezifische Merkmale	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Dauer der T2DM-Erkrankung (Jahre)					
n ^a	32	34	41	107	122
MW (SD)	9,98 (5,62)	12,52 (8,90)	9,99 (7,13)	10,79 (7,38)	11,78 (7,85)
Median	9,06	10,67	8,54	9,46	10,97
Minimum; Maximum	1,3; 25,3	0,3; 34,8	1,1; 35,5	0,3; 35,5	0,4; 47,6

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

Krankheitsspezifische Merkmale	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Dauer der T2DM-Erkrankung nach Kategorie, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	122
≤ 5 Jahre	7 (21,9)	9 (26,5)	8 (19,5)	24 (22,4)	27 (22,1)
> 10 Jahre	13 (40,6)	20 (58,8)	15 (36,6)	48 (44,9)	65 (53,3)
> 5 bis ≤ 10 Jahre	12 (37,5)	5 (14,7)	18 (43,9)	35 (32,7)	30 (24,6)
Systolischer Blutdruck (mmHg)					
n ^a	32	34	41	107	122
MW (SD)	129,41 (14,53)	135,26 (23,99)	126,93 (13,96)	130,32 (18,08)	132,83 (14,72)
Median	132,75	126,00	127,00	128,50	132,50
Minimum; Maximum	88,0; 155,0	102,0; 200,0	98,5; 156,0	88,0; 200,0	88,0; 188,5
Diastolischer Blutdruck (mmHg)					
n ^a	32	34	41	107	122
MW (SD)	77,05 (7,80)	80,49 (12,04)	76,85 (7,75)	78,07 (9,40)	77,70 (9,02)
Median	76,00	77,25	77,50	77,00	79,25
Minimum; Maximum	60,5; 95,0	61,0; 108,0	62,0; 95,0	60,5; 108,0	54,0; 100,0
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)					
n ^a	32	34	41	107	122
MW (SD)	74,91 (10,90)	75,90 (10,88)	74,65 (8,74)	75,12 (10,04)	71,49 (9,40)
Median	71,75	74,00	75,00	74,00	72,00

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

Krankheitsspezifische Merkmale	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Minimum; Maximum	54,0; 98,0	53,0; 98,5	57,0; 92,0	53,0; 98,5	49,0; 104,5
Anwendung von SGLT 2-Hemmern, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	122
Ja	32 (100,0)	34 (100,0)	41 (100,0)	107 (100,0)	122 (100,0)
Anwendung von Metformin, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	122
Ja	32 (100,0)	34 (100,0)	41 (100,0)	107 (100,0)	122 (100,0)
Anwendung von Sulfonylharnstoff, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	122
Nein	32 (100,0)	34 (100,0)	41 (100,0)	107 (100,0)	122 (100,0)
OAD nach Kategorie, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	122
Metformin + SGLT 2-Hemmer	32 (100,0)	34 (100,0)	41 (100,0)	107 (100,0)	122 (100,0)
Nüchternserumglukose (mg/dL)					
n ^a	32	33	41	106	122
MW (SD)	167,44 (47,39)	178,17 (49,34)	164,48 (41,41)	169,63 (45,75)	149,39 (38,74)
Median	158,67	165,74	158,53	159,43	146,50
Minimum; Maximum	99,0; 347,0	104,5; 301,0	104,0; 267,0	99,0; 347,0	41,0; 265,0
Fehlend	0	1	0	1	0

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

Krankheitsspezifische Merkmale	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
HbA_{1c} (mmol/mol)					
n ^a	32	34	41	107	122
MW (SD)	70,33 (9,11)	72,46 (9,44)	67,27 (6,94)	69,83 (8,66)	66,95 (8,88)
Median	69,95	72,68	66,13	69,41	67,22
Minimum; Maximum	54,1; 100,0	55,2; 90,2	54,1; 81,4	54,1 (100,0)	41,0; 92,4
HbA_{1c}-Kategorie, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	122
≤8,5%	16 (50,0)	13 (38,2)	27 (65,9)	56 (52,3)	78 (63,9)
>8,5%	16 (50,0)	21 (61,8)	14 (34,1)	51 (47,7)	44 (36,1)
Nüchternserumglukose (mmol/L), n (%)					
n	32	33	41	106	122
MW (SD)	9,29 (2,63)	9,89 (2,74)	9,13 (2,30)	9,42 (2,54)	8,29 (2,15)
Median	8,81	9,20	8,80	8,85	8,13
Minimum; Maximum	5,5; 19,3	5,8; 16,7	5,8; 14,8	5,5; 19,3	2,3; 14,7
Fehlend	0	1	0	1	0
HbA_{1c} (%)					
n ^a	32	34	41	107	122
MW (SD)	8,58 (0,83)	8,78 (0,86)	8,30 (0,63)	8,54 (0,79)	8,28 (0,81)
Median	8,55	8,80	8,20	8,50	8,30

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

Krankheitsspezifische Merkmale	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Minimum; Maximum	7,1; 11,3	7,2; 10,4	7,1; 9,6	7,1; 11,3	5,9; 10,6
UACR (mg/g)					
n ^a	30	31	41	102	119
MW (SD)	220,58 (636,56)	79,14 (98,79)	51,58 (102,32)	109,66 (358,75)	79,83 (252,80)
Median	22,13	23,01	15,93	21,12	12,39
Minimum; Maximum	2,0; 3090,4	2,0; 332,0	1,0; 579,7	1,0; 3090,4	1,0; 2424,9
Fehlend	2	3	0	5	3
UACR-Kategorie, n (%)					
n ^a	30	31	41	102	119
Makroalbuminurie	3 (10,0)	1 (3,2)	2 (4,9)	6 (5,9)	7 (5,9)
Mikroalbuminurie	7 (23,3)	13 (41,9)	11 (26,8)	31 (30,4)	35 (29,4)
Normal	20 (66,7)	17 (54,8)	28 (68,3)	65 (63,7)	77 (64,7)
eGFR (CKD-EPI; mL/min/1,73 m²)					
n ^a	32	34	41	107	122
MW (SD)	83,22 (23,93)	84,76 (19,36)	86,76 (19,54)	85,07 (20,75)	83,01 (18,04)
Median	88,50	86,50	94,00	89,00	87,00
Minimum; Maximum	22,0; 124,0	50,0; 121,0	38,0; 111,0	22,0; 124,0	36,0; 115,0
eGFR-Kategorie, n (%)					
n ^a	32	34	41	107	122

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

Krankheitsspezifische Merkmale	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
< 60	4 (12,5)	5 (14,7)	5 (12,2)	14 (13,1)	14 (11,5)
≥ 60	28 (87,5)	29 (85,3)	36 (87,8)	93 (86,9)	108 (88,5)
n^a					
≥ 15 bis < 30	1 (3,1)	0	0	1 (0,9)	0
≥ 30 bis < 45	2 (6,3)	0	3 (7,3)	5 (4,7)	3 (2,5)
≥ 45 bis < 60	1 (3,1)	5 (14,7)	2 (4,9)	8 (7,5)	11 (9,0)
≥ 60 bis < 90	14 (43,8)	14 (41,2)	12 (29,3)	40 (37,4)	52 (42,6)
≥ 90	14 (43,8)	15 (44,1)	24 (58,5)	53 (49,5)	56 (45,9)
eGFR < 60 oder UACR > 300; n (%)					
n^a	32	34	41	107	122
Nein	26 (81,3)	28 (82,4)	35 (85,4)	89 (83,2)	104 (85,2)
Ja	6 (18,8)	6 (17,6)	6 (14,6)	18 (16,8)	18 (14,8)
a: Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht-fehlenden Daten, die bei Anteilswerten als Nenner verwendet wird. CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; dL: Deziliter; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; g: Gramm; HbA _{1c} : Hämoglobin A _{1c} ; L: Liter; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; mITT: Modifizierte Intention to Treat; mL: Milliliter; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; mmol: Millimol; min: Minute; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; OAD: Orales Antidiabetikum; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient.					

Anhang 4-H.1.3: Kardiovaskuläres Risiko

Kardiovaskuläres Risiko	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Kardiovaskuläres Risiko, n (%)					
Bluthochdruck	29 (90,6)	30 (88,2)	35 (85,4)	94 (87,9)	105 (86,1)
Dyslipidämie	28 (87,5)	30 (88,2)	34 (82,9)	92 (86,0)	102 (83,6)
Periphere arterielle Verschlusskrankung	10 (31,3)	9 (26,5)	10 (24,4)	29 (27,1)	23 (18,9)
Vorhofflimmern	2 (6,3)	2 (5,9)	4 (9,8)	8 (7,5)	8 (6,6)
Retinopathie	5 (15,6)	5 (14,7)	2 (4,9)	12 (11,2)	16 (13,1)
Herzinfarkt in der Anamnese	10 (31,3)	9 (26,5)	18 (43,9)	37 (34,6)	60 (49,2)
Zustand nach Koronarrevaskularisation	8 (25,0)	14 (41,2)	16 (39,0)	38 (35,5)	55 (45,1)
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris in der Anamnese	2 (6,3)	4 (11,8)	3 (7,3)	9 (8,4)	11 (9,0)
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der Anamnese	2 (6,3)	4 (11,8)	3 (7,3)	9 (8,4)	7 (5,7)
Schlaganfall in der Anamnese	3 (9,4)	6 (17,6)	5 (12,2)	14 (13,1)	13 (10,7)
Zustand nach arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten	1 (3,1)	2 (5,9)	2 (4,9)	5 (4,7)	3 (2,5)

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

Kardiovaskuläres Risiko	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Zustand nach Karotis-Revaskularisation	0	0	1 (2,4)	1 (0,9)	0
Transitorische ischämische Attacke in der Anamnese	3 (9,4)	2 (5,9)	2 (4,9)	7 (6,5)	10 (8,2)
Diabetische Dyslipidämie oder andere therapiebedürftige Lipidstoffwechsel-erkrankungen	21 (65,6)	25 (73,5)	30 (73,2)	76 (71,0)	91 (74,6)
Bekannte Erkrankung der Koronararterien	11 (34,4)	16 (47,1)	21 (51,2)	48 (44,9)	64 (52,5)
Verwandte ersten Grades mit bekannter Erkrankung der Koronararterien	3 (9,4)	3 (8,8)	6 (14,6)	12 (11,2)	10 (8,2)
Verwandte ersten Grades mit bekannter zerebrovaskulärer Erkrankung	3 (9,4)	0	1 (2,4)	4 (3,7)	8 (6,6)
Vorbestehen von kardiovaskulären Erkrankungen ^a	26 (81,3)	31 (91,2)	37 (90,2)	94 (87,9)	110 (90,2)
<p>a: Vorbestehen von kardiovaskulären Erkrankungen ist definiert durch Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale in der Anamnese: Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation; Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder TIA, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Zustand nach arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten, Karotis-Revaskularisation oder bekannte Erkrankung der Koronararterien.</p> <p>mITT: Modifizierte Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TIA: Transitorische ischämische Attacke.</p>					

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

Anhang 4-H.1.4: Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Behandlungsdauer in Wochen (bis zur Visite Woche 52)	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Insulin glargin (N = 122)
Mittelwert (SD)	49,52 (10,946)	50,68 (6,637)	49,08 (10,382)	48,20 (12,157)
Median [IQR]	52,14 [51,93; 52,64]	52,14 [51,71; 52,43]	52,00 [51,14; 52,14]	52,14 [51,29; 52,43]
Minimum; Maximum	7,7; 54,1	15,1; 54,9	2,1; 61,1	0,1; 60,3
IQR: Interquartilsabstand; mg: Milligramm; mITT: Modifizierte Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; SD: Standardabweichung.				

Beobachtungsdauer in Tagen	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
HbA_{1c}-Wert^a, Körpergewicht^a und patientenberichtete Endpunkte^b (bis Woche 52)					
Mittelwert (SD)	357,4 (52,1)	361,5 (36,6)	371,8 (40,8)	364,2 (43,4)	350,9 (70,4)
Median [IQR]	365 [365; 369]	365 [364; 367]	365 [363; 365]	365 [364; 369]	365 [360; 370]
Minimum; Maximum	73; 379	162; 414	307; 614	73; 614	5; 423
HbA_{1c}-Wert und Körpergewicht (bis Woche 104)					
Mittelwert (SD)	558,1 (127,7)	554,9 (105,0)	551,6 (88,0)	554,6 (105,5)	526,9 (136,9)
Median [IQR]	550 [488; 629]	558 [488; 615]	554 [488; 619]	553 [488; 619]	546 [479; 608]
Minimum; Maximum	73; 729	162; 728	307; 728	73; 729	5; 737

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

Beobachtungsdauer in Tagen	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Sicherheitsendpunkte / unerwünschte Ereignisse (bis Woche 108)					
Mittelwert (SD)	583,2 (132,2)	582,1 (108,8)	576,2 (92,3)	580,2 (109,6)	551,7 (143,5)
Median [IQR]	578 [516; 656]	588 [517; 643]	582 [511; 647]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Minimum; Maximum	73; 757	162; 756	307; 756	73; 757	5; 765
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (adjudiziert)					
Mittelwert (SD)	583,2 (132,2)	582,1 (108,8)	576,2 (92,3)	580,2 (109,6)	551,6 (143,4)
Median [IQR]	578 [516; 656]	588 [517; 643]	582 [511; 647]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Minimum; Maximum	73; 757	162; 756	307; 756	73; 757	5; 765
Zeit bis zum Auftreten eines MACE-4-Ereignisses (adjudiziert)					
Mittelwert (SD)	572,3 (140,8)	555,2 (154,6)	571,9 (108,1)	566,7 (133,1)	538,4 (163,6)
Median [IQR]	573 [507; 655]	579 [505; 643]	582 [511; 647]	576 [505; 645]	566 [502; 637]
Minimum; Maximum	73; 757	68; 756	129; 756	68; 757	5; 765
Zeit bis zum Auftreten eines Myokardinfarkts (adjudiziert)					
Mittelwert (SD)	572,3 (140,8)	555,2 (154,6)	571,9 (108,1)	566,7 (133,1)	539,5 (163,2)
Median [IQR]	573 [507; 655]	579 [505; 643]	582 [511; 647]	576 [505; 645]	566 [502; 637]
Minimum; Maximum	73; 757	68; 756	129; 756	68; 757	5; 765
Zeit bis zum Auftreten eines Schlaganfalls (adjudiziert)					
Mittelwert (SD)	583,2 (132,2)	582,1 (108,8)	576,2 (92,3)	580,2 (109,6)	551,6 (143,4)

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

Beobachtungsdauer in Tagen	Tirzepatid 5 mg (N = 32)	Tirzepatid 10 mg (N = 34)	Tirzepatid 15 mg (N = 41)	Tirzepatid gepoolt (N = 107)	Insulin glargin (N = 122)
Median [IQR]	578 [516; 656]	588 [517; 643]	582 [511; 647]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Minimum; Maximum	73; 757	162; 756	307; 756	73; 757	5; 765
Zeit bis zum Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (adjudiziert)					
Mittelwert (SD)	583,2 (132,2)	582,1 (108,8)	576,2 (92,3)	580,2 (109,6)	551,6 (143,4)
Median [IQR]	578 [516; 656]	588 [517; 643]	582 [511; 647]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Minimum; Maximum	73; 757	162; 756	307; 756	73; 757	5; 765
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina (adjudiziert)					
Mittelwert (SD)	583,2 (132,2)	582,1 (108,8)	576,2 (92,3)	580,2 (109,6)	547,7 (148,2)
Median [IQR]	578 [516; 656]	588 [517; 643]	582 [511; 647]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Minimum; Maximum	73; 757	162; 756	307; 756	73; 757	5; 765
<p>a: Die in der Studie SURPASS-4 a priori geplante und primäre Wirksamkeitsanalyse war die Veränderung von Baseline zu Woche 52 [24]. Da es sich bei der Studie SURPASS-4 um eine bezüglich Studiendauer ereignisgesteuerte Studie handelt (siehe 4.3.1.2.1.3), wurde dieser Endpunkt auch zu späteren Zeitpunkten als Woche 52 erhoben. Dies betrifft insbesondere Patienten, die zu einem frühen Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen wurden. Entsprechend der a priori geplanten Analyse wird für das vorliegende Dossier die Auswertung zum Zeitpunkt Woche 52 als Hauptanalyse angesehen. Die späteren Zeitpunkte werden ergänzend dargestellt.</p> <p>b: Erhebung für die Endpunkte Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL, Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP, Therapiezufriedenheit mittels DTSQ nur bis Woche 52</p> <p>APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Fragebogen); EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}; IQR: Interquartilsabstand; IW-SP: Impact of Weight on Self Perception (Fragebogen); MACE: Schweres kardiovaskuläres Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Population; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.</p>					

Anhang 4-H.1.5: Werte der Blutzuckerselbstmessung im Studienverlauf

Zeitpunkt	Nüchternblutzucker (vor Frühstück) in mg/dL							
	Tirzepatid 5 mg		Tirzepatid 10 mg		Tirzepatid 15 mg		Insulin glargin	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)	n	MW (SD)
Baseline	28	146,4 (25,38)	31	172,2 (41,72)	36	156,3 (38,76)	96	154,4 (27,80)
Woche 36	27	119,3 (15,72)	26	129,8 (42,48)	32	116,7 (24,13)	89	107,2 (19,22)
Woche 52	27	121,3 (15,20)	29	122,5 (25,22)	29	108,6 (20,04)	91	105,2 (16,07)

dL: Deziliter; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung.

Zeitpunkt	Postprandialer (2 Stunden) Blutzucker (mg/dL)							
	Tirzepatid 5 mg		Tirzepatid 10 mg		Tirzepatid 15 mg		Insulin glargin	
	n	Tages-MW (SD)	n	Tages-MW (SD)	n	Tages-MW (SD)	n	Tages-MW (SD)
Baseline	28	186,4 (26,25)	30	211,2 (47,92)	33	195,9 (47,12)	93	185,5 (42,78)
Woche 36	24	136,5 (20,00)	22	144,2 (41,48)	28	123,5 (19,04)	77	143,4 (31,60)
Woche 52	27	136,5 (24,58)	28	139,4 (35,71)	28	122,0 (18,17)	84	144,0 (29,19)

dL: Deziliter; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung.

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

Anhang 4-H.1.6: Antihypertensive Therapie der Studienpopulation zu Baseline und während der Studie

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie zu Baseline			
	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Patienten mit mindestens 1 antihypertensiven Therapie zu Baseline	30 (93,8)	31 (91,2)	38 (92,7)	113 (92,6)
ACE-Inhibitoren und Calciumkanal- Blocker	0	1 (2,9)	1 (2,4)	0
Amlodipin; Perindopril	0	1 (2,9)	1 (2,4)	0
ACE-Inhibitoren und Diuretika	1 (3,1)	0	0	0
Indapamid; Perindopril	1 (3,1)	0	0	0
ACE-Inhibitoren, andere Kombinationen	0	1 (2,9)	0	1 (0,8)
Amlodipin; Indapamid; Perindopril	0	1 (2,9)	0	1 (0,8)
ACE-Inhibitoren	9 (28,1)	9 (26,5)	14 (34,1)	49 (40,2)
Enalapril	6 (18,8)	2 (5,9)	7 (17,1)	15 (12,3)
Ramipril	1 (3,1)	2 (5,9)	4 (9,8)	21 (17,2)
Lisinopril	1 (3,1)	2 (5,9)	2 (4,9)	3 (2,5)
Perindopril	1 (3,1)	1 (2,9)	1 (2,4)	4 (3,3)
Benazepril	0	1 (2,9)	0	1 (0,8)
Quinapril	0	1 (2,9)	0	1 (0,8)
Trandolapril	0	0	0	2 (1,6)

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie zu Baseline			
	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Fosinopril	0	0	0	1 (0,8)
Zofenopril	0	0	0	1 (0,8)
Aldosteronantagonisten	3 (9,4)	5 (14,7)	5 (12,2)	11 (9,0)
Spirolacton	2 (6,3)	3 (8,8)	5 (12,2)	9 (7,4)
Eplerenon	1 (3,1)	2 (5,9)	0	2 (1,6)
Alpha- und Beta- Adrenozeptorantagonisten	3 (9,4)	7 (20,6)	9 (22,0)	16 (13,1)
Carvedilol	3 (9,4)	7 (20,6)	9 (22,0)	16 (13,1)
Alpha-Adrenozeptorantagonisten	0	1 (2,9)	0	3 (2,5)
Doxazosin	0	0	0	3 (2,5)
Prazosin	0	1 (2,9)	0	0
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Calciumkanalblocker	1 (3,1)	0	0	0
Amlodipin; Valsartan	1 (3,1)	0	0	0
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Diuretika	1 (3,1)	1 (2,9)	0	3 (2,5)
Hydrochlorothiazid; Irbesartan	1 (3,1)	0	0	1 (0,8)
Hydrochlorothiazid; Telmisartan	0	1 (2,9)	0	1 (0,8)

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie zu Baseline			
	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Hydrochlorothiazid; Olmesartanmedoxomil	0	0	0	1 (0,8)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), andere Kombinationen	1 (3,1)	1 (2,9)	0	1 (0,8)
Sacubitril; Valsartan	1 (3,1)	0	0	1 (0,8)
Amlodipin; Hydrochlorothiazid; Valsartan	0	1 (2,9)	0	0
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)	13 (40,6)	15 (44,1)	18 (43,9)	37 (30,3)
Losartan	9 (28,1)	9 (26,5)	8 (19,5)	16 (13,1)
Valsartan	1 (3,1)	3 (8,8)	6 (14,6)	10 (8,2)
Candesartan	0	1 (2,9)	1 (2,4)	4 (3,3)
Telmisartan	0	1 (2,9)	3 (7,3)	2 (1,6)
Irbesartan	3 (9,4)	0	0	2 (1,6)
Olmesartanmedoxomil	0	1 (2,9)	0	4 (3,3)
Antihypertensiva zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie	0	0	0	1 (0,8)
Tadalafil	0	0	0	1 (0,8)
Benzothiazepin-Derivate	0	1 (2,9)	0	2 (1,6)
Diltiazem	0	1 (2,9)	0	2 (1,6)

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie zu Baseline			
	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, nichtselektiv	1 (3,1)	2 (5,9)	1 (2,4)	0
Sotalol	1 (3,1)	2 (5,9)	1 (2,4)	0
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv	10 (31,3)	11 (32,4)	18 (43,9)	62 (50,8)
Bisoprolol	4 (12,5)	7 (20,6)	13 (31,7)	25 (20,5)
Metoprolol	5 (15,6)	4 (11,8)	1 (2,4)	25 (20,5)
Nebivolol	1 (3,1)	0	1 (2,4)	8 (6,6)
Atenolol	0	0	2 (4,9)	4 (3,3)
Betaxolol	0	0	1 (2,4)	0
Dihydropyridin-Derivate	7 (21,9)	5 (14,7)	8 (19,5)	31 (25,4)
Amlodipin	5 (15,6)	5 (14,7)	8 (19,5)	27 (22,1)
Lercanidipin	1 (3,1)	0	0	2 (1,6)
Lacidipin	0	0	0	1 (0,8)
Manidipin	1 (3,1)	0	0	0
Nifedipin	0	0	0	1 (0,8)
Imidazolinrezeptoragonisten	1 (3,1)	3 (8,8)	0	1 (0,8)
Clonidin	0	2 (5,9)	0	0
Moxonidin	1 (3,1)	0	0	1 (0,8)

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie zu Baseline			
	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Rilmenidin	0	1 (2,9)	0	0
Andere Kalium sparende Mittel	0	0	0	1 (0,8)
Amilorid	0	0	0	1 (0,8)
Sulfonamide	6 (18,8)	8 (23,5)	6 (14,6)	23 (18,9)
Furosemid	3 (9,4)	5 (14,7)	5 (12,2)	12 (9,8)
Indapamid	1 (3,1)	3 (8,8)	1 (2,4)	7 (5,7)
Torasemid	1 (3,1)	0	0	3 (2,5)
Chlortalidon	0	0	0	2 (1,6)
Bumetanid	1 (3,1)	0	0	0
Thiazide	2 (6,3)	2 (5,9)	4 (9,8)	11 (9,0)
Hydrochlorothiazid	2 (6,3)	2 (5,9)	4 (9,8)	11 (9,0)
Keine Kodierung	0	0	1 (2,4)	3 (2,5)
Isosorbid	0	0	1 (2,4)	3 (2,5)

ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Therapie.

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie nach Baseline			
	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Patienten mit mindestens 1 antihypertensiven Therapie nach Baseline	30 (93,8)	31 (91,2)	38 (92,7)	114 (93,4)
ACE-Inhibitoren und Calciumkanal-Blocker	0	1 (2,9)	1 (2,4)	0
Amlodipin; Perindopril	0	1 (2,9)	1 (2,4)	0
ACE-Inhibitoren und Diuretika	1 (3,1)	0	0	0
Indapamid; Perindopril	1 (3,1)	0	0	0
ACE-Inhibitoren, andere Kombinationen	0	1 (2,9)	0	1 (0,8)
Amlodipin; Indapamid; Perindopril	0	1 (2,9)	0	1 (0,8)
ACE-Inhibitoren	9 (28,1)	10 (29,4)	14 (34,1)	52 (42,6)
Enalapril	6 (18,8)	2 (5,9)	7 (17,1)	16 (13,1)
Ramipril	1 (3,1)	3 (8,8)	4 (9,8)	22 (18,0)
Lisinopril	1 (3,1)	2 (5,9)	2 (4,9)	3 (2,5)
Perindopril	1 (3,1)	2 (5,9)	1 (2,4)	4 (3,3)
Benazepril	0	1 (2,9)	0	1 (0,8)
Fosinopril	0	0	0	2 (1,6)
Quinapril	0	1 (2,9)	0	1 (0,8)
Trandolapril	0	0	0	2 (1,6)
Captopril	0	0	0	1 (0,8)

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie nach Baseline			
	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Zofenopril	0	0	0	1 (0,8)
Aldosteronantagonisten	3 (9,4)	7 (20,6)	5 (12,2)	12 (9,8)
Spirolacton	2 (6,3)	4 (11,8)	5 (12,2)	9 (7,4)
Eplerenon	1 (3,1)	3 (8,8)	0	3 (2,5)
Alpha- und Beta-Adrenozeptorantagonisten	3 (9,4)	8 (23,5)	9 (22,0)	16 (13,1)
Carvedilol	3 (9,4)	8 (23,5)	9 (22,0)	16 (13,1)
Alpha-Adrenozeptorantagonisten	0	1 (2,9)	0	3 (2,5)
Doxazosin	0	0	0	3 (2,5)
Prazosin	0	1 (2,9)	0	0
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Calciumkanalblocker	1 (3,1)	1 (2,9)	0	0
Amlodipin; Olmesartanmedoxomil	0	1 (2,9)	0	0
Amlodipin; Valsartan	1 (3,1)	0	0	0
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) und Diuretika	2 (6,3)	1 (2,9)	0	3 (2,5)
Hydrochlorothiazid; Telmisartan	1 (3,1)	1 (2,9)	0	1 (0,8)
Hydrochlorothiazid; Irbesartan	1 (3,1)	0	0	1 (0,8)
Hydrochlorothiazid; Olmesartanmedoxomil	0	0	0	1 (0,8)

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie nach Baseline			
	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), andere Kombinationen	1 (3,1)	1 (2,9)	0	1 (0,8)
Sacubitril; Valsartan	1 (3,1)	0	0	1 (0,8)
Amlodipin; Hydrochlorothiazid; Valsartan	0	1 (2,9)	0	0
Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)	13 (40,6)	16 (47,1)	19 (46,3)	38 (31,1)
Losartan	9 (28,1)	9 (26,5)	8 (19,5)	17 (13,9)
Valsartan	1 (3,1)	3 (8,8)	6 (14,6)	10 (8,2)
Candesartan	0	2 (5,9)	1 (2,4)	4 (3,3)
Irbesartan	3 (9,4)	1 (2,9)	1 (2,4)	2 (1,6)
Olmesartanmedoxomil	0	1 (2,9)	1 (2,4)	5 (4,1)
Telmisartan	0	1 (2,9)	3 (7,3)	2 (1,6)
Antihypertensiva zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie	0	0	0	1 (0,8)
Tadalafil	0	0	0	1 (0,8)
Benzothiazepin-Derivate	0	1 (2,9)	0	3 (2,5)
Diltiazem	0	1 (2,9)	0	3 (2,5)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, nichtselektiv	1 (3,1)	2 (5,9)	1 (2,4)	0
Sotalol	1 (3,1)	2 (5,9)	1 (2,4)	0

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie nach Baseline			
	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv	10 (31,3)	12 (35,3)	18 (43,9)	64 (52,5)
Bisoprolol	4 (12,5)	7 (20,6)	13 (31,7)	26 (21,3)
Metoprolol	5 (15,6)	4 (11,8)	1 (2,4)	25 (20,5)
Nebivolol	1 (3,1)	0	1 (2,4)	8 (6,6)
Atenolol	0	1 (2,9)	2 (4,9)	5 (4,1)
Betaxolol	0	0	1 (2,4)	0
Dihydropyridin-Derivate	7 (21,9)	8 (23,5)	9 (22,0)	35 (28,7)
Amlodipin	5 (15,6)	8 (23,5)	9 (22,0)	30 (24,6)
Lercanidipin	1 (3,1)	0	0	3 (2,5)
Lacidipin	0	0	0	1 (0,8)
Manidipin	1 (3,1)	0	0	0
Nifedipin	0	0	0	1 (0,8)
Schleifendiuretika und Kalium sparende Diuretika	0	1 (2,9)	0	0
Furosemid; Spironolacton	0	1 (2,9)	0	0
Hydrazinophthalazin-Derivate	0	0	0	1 (0,8)
Hydralazin	0	0	0	1 (0,8)
Imidazolinrezeptoragonisten	1 (3,1)	3 (8,8)	0	1 (0,8)

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

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit antihypertensiver Therapie nach Baseline			
	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Clonidin	0	2 (5,9)	0	0
Moxonidin	1 (3,1)	0	0	1 (0,8)
Rilmenidin	0	1 (2,9)	0	0
Andere Kalium sparende Mittel	0	0	0	1 (0,8)
Amilorid	0	0	0	1 (0,8)
Sulfonamide	6 (18,8)	8 (23,5)	7 (17,1)	24 (19,7)
Furosemid	3 (9,4)	5 (14,7)	6 (14,6)	12 (9,8)
Indapamid	1 (3,1)	3 (8,8)	1 (2,4)	7 (5,7)
Torasemid	1 (3,1)	0	0	4 (3,3)
Chlortalidon	0	0	0	2 (1,6)
Bumetanid	1 (3,1)	0	0	0
Thiazide	2 (6,3)	2 (5,9)	5 (12,2)	14 (11,5)
Hydrochlorothiazid	2 (6,3)	2 (5,9)	5 (12,2)	14 (11,5)
Keine Kodierung	0	0	1 (2,4)	3 (2,5)
Isosorbid	0	0	1 (2,4)	3 (2,5)

ACE: Angiotensin-Konversionsenzym; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Therapie.

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

Anhang 4-H.1.7: Lipidsenkende Therapie der Studienpopulation zu Baseline und während der Studie

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit lipidsenkender Therapie zu Baseline			
	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Patienten mit mindestens 1 lipidsenkender Therapie zu Baseline	27 (84,4)	31 (91,2)	36 (87,8)	106 (86,9)
Wirkstoffe, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen	0	2 (5,9)	0	0
Atorvastatin; Ezetimib	0	1 (2,9)	0	0
Ezetimib; Simvastatin	0	1 (2,9)	0	0
Fibrate	6 (18,8)	7 (20,6)	4 (9,8)	15 (12,3)
Fenofibrat	5 (15,6)	5 (14,7)	4 (9,8)	13 (10,7)
Bezafibrat	1 (3,1)	0	0	1 (0,8)
Ciprofibrat	0	1 (2,9)	0	0
Fenofibratsäure	0	1 (2,9)	0	0
Gemfibrozil	0	0	0	1 (0,8)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	27 (84,4)	28 (82,4)	35 (85,4)	103 (84,4)
Atorvastatin	15 (46,9)	17 (50,0)	18 (43,9)	54 (44,3)
Rosuvastatin	9 (28,1)	7 (20,6)	13 (31,7)	38 (31,1)
Simvastatin	3 (9,4)	3 (8,8)	2 (4,9)	8 (6,6)

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

Pravastatin	0	1 (2,9)	1 (2,4)	3 (2,5)
Pitavastatin	0	0	1 (2,4)	1 (0,8)
Lovastatin	0	0	0	1 (0,8)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	3 (9,4)	6 (17,6)	5 (12,2)	12 (9,8)
Ezetimib	1 (3,1)	3 (8,8)	4 (9,8)	11 (9,0)
Fischöl	2 (6,3)	3 (8,8)	1 (2,4)	0
Eicosapentaensäure	0	0	0	1 (0,8)
HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Therapie.				

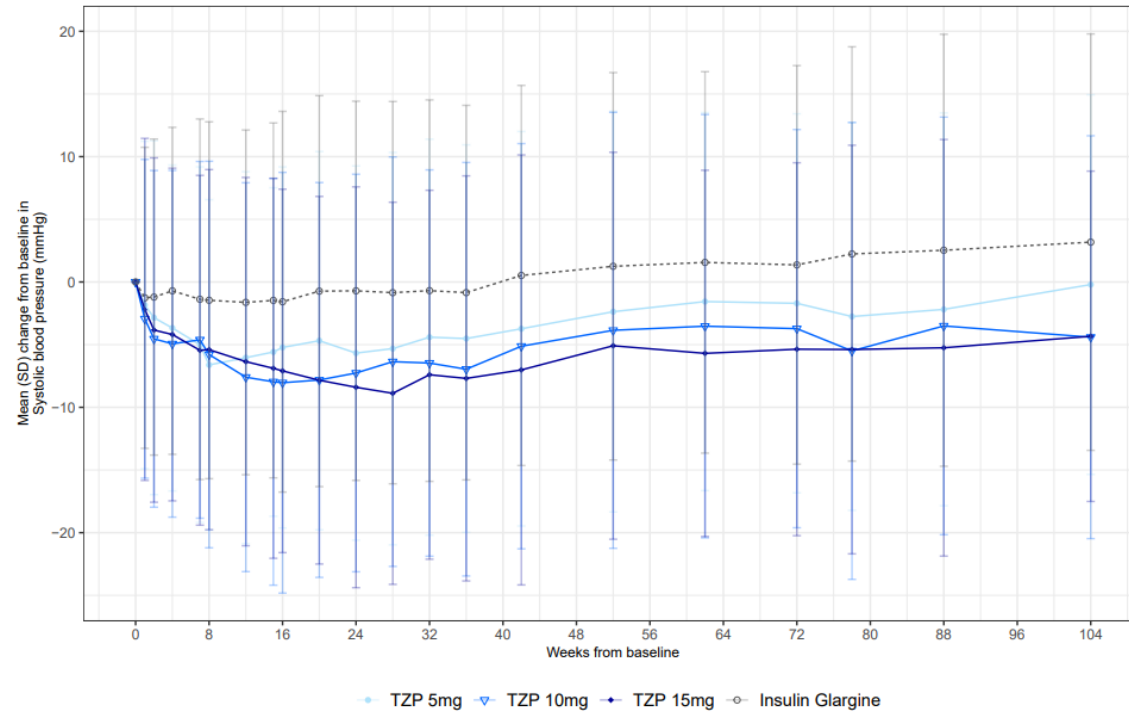
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Medikation	Anzahl (Anteil) Patienten mit lipidsenkender Therapie nach Baseline			
	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n (%)	Insulin glargin (N = 122) n (%)
Patienten mit mindestens 1 lipidsenkender Therapie nach Baseline	28 (87,5)	31 (91,2)	37 (90,2)	107 (87,7)
Wirkstoffe, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Kombinationen	0	3 (8,8)	0	0
Atorvastatin; Ezetimib	0	1 (2,9)	0	0
Ezetimib; Rosuvastatin	0	1 (2,9)	0	0
Ezetimib; Simvastatin	0	1 (2,9)	0	0
Fibrate	6 (18,8)	7 (20,6)	6 (14,6)	16 (13,1)
Fenofibrat	5 (15,6)	5 (14,7)	5 (12,2)	14 (11,5)
Bezafibrat	1 (3,1)	0	0	1 (0,8)
Ciprofibrat	0	1 (2,9)	1 (2,4)	0
Gemfibrozil	0	0	0	2 (1,6)
Fenofibratsäure	0	1 (2,9)	0	0
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	28 (87,5)	28 (82,4)	35 (85,4)	104 (85,2)
Atorvastatin	15 (46,9)	17 (50,0)	18 (43,9)	57 (46,7)
Rosuvastatin	10 (31,3)	7 (20,6)	13 (31,7)	39 (32,0)
Simvastatin	3 (9,4)	3 (8,8)	2 (4,9)	8 (6,6)

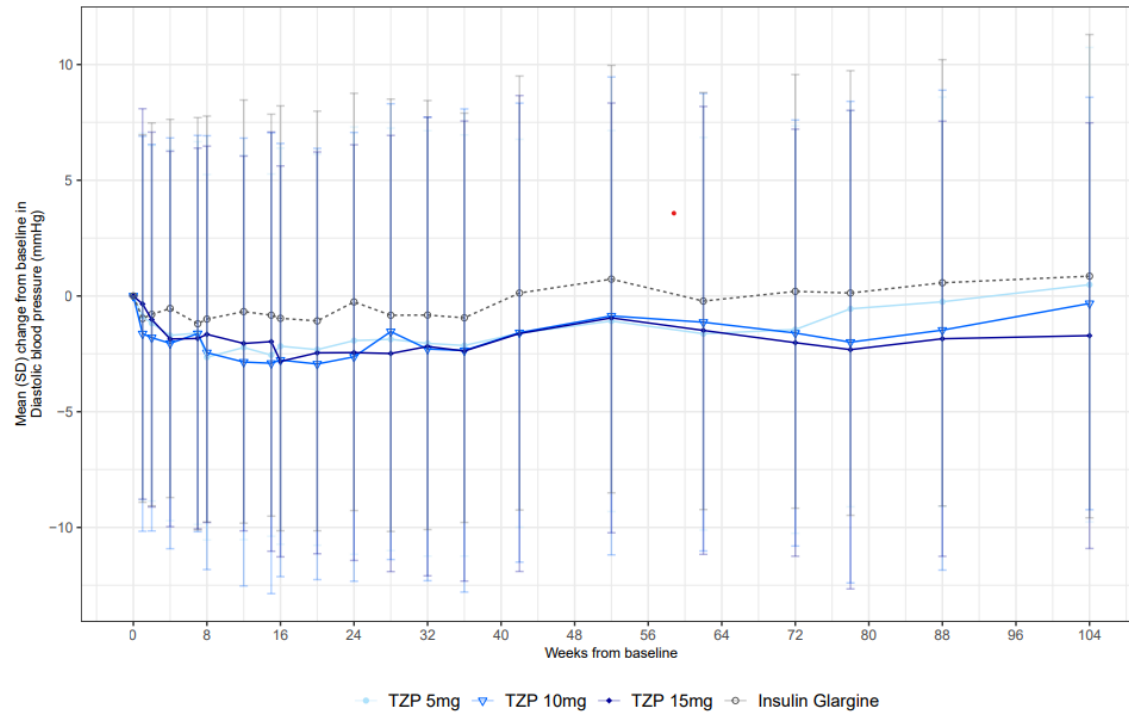
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pravastatin	0	1 (2,9)	1 (2,4)	3 (2,5)
Pitavastatin	0	0	1 (2,4)	1 (0,8)
Lovastatin	0	0	0	1 (0,8)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	3 (9,4)	7 (20,6)	5 (12,2)	16 (13,1)
Ezetimib	1 (3,1)	4 (11,8)	4 (9,8)	15 (12,3)
Fischöl	2 (6,3)	3 (8,8)	1 (2,4)	0
Eicosapentaensäure	0	0	0	1 (0,8)
HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Therapie.				

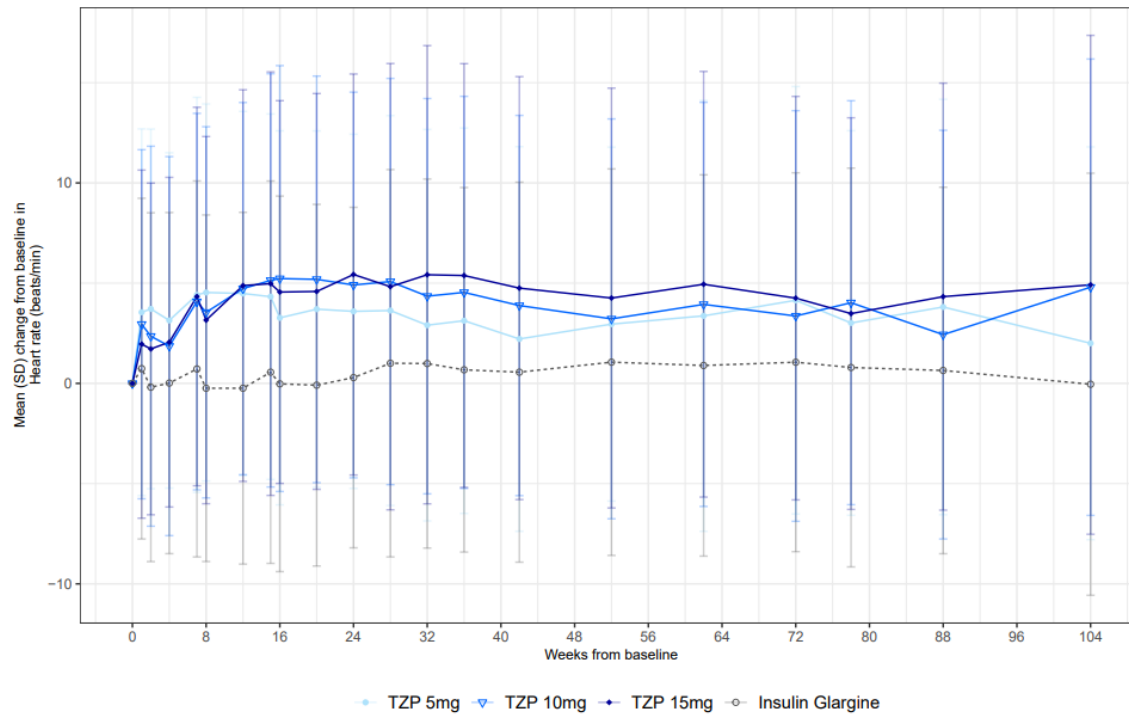
Anhang 4-H.1.8: Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz im Studienverlauf



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



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



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

Anhang 4-H.2: Rücklaufquoten für patientenberichtete Endpunkte

EQ-5D VAS	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n/N (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n/N (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n/N (%)	Insulin glargin (N = 122) n/N (%)	Gesamt (N = 229) n/N (%)
Baseline	32/32 (100,0)	34/34 (100,0)	41/41 (100,0)	119/122 (97,5)	226/229 (98,7)
Woche 52 ^a	30/31 (96,8)	31/34 (91,2)	39/41 (95,1)	108/120 (90,0)	208/226 (92,0)
Woche 52 ^b	30/30 (100,0)	31/33 (93,9)	39/40(97,5)	108/115 (93,9)	208/218 (95,4)

a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.
b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen (Fragebogen); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten; VAS: Visuelle Analogskala.

APPADL	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n/N (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n/N (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n/N (%)	Insulin glargin (N = 122) n/N (%)	Gesamt (N = 229) n/N (%)
Baseline	32/32 (100,0)	34/34 (100,0)	41/41 (100,0)	122/122 (100,0)	229/229 (100,0)
Woche 52 ^a	30/31 (96,8)	31/34 (91,2)	39/41 (95,1)	107/120 (89,2)	207/226 (91,6)
Woche 52 ^b	30/30 (100,0)	31/33 (93,9)	39/40(97,5)	107/115 (93,0)	207/218 (95,0)

a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.
b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.
APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten.

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

IW-SP	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n/N (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n/N (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n/N (%)	Insulin glargin (N = 122) n/N (%)	Gesamt (N = 229) n/N (%)
Baseline	32/32 (100,0)	34/34 (100,0)	41/41 (100,0)	122/122 (100,0)	229/229 (100,0)
Woche 52 ^a	30/31 (96,8)	31/34 (91,2)	39/41 (95,1)	108/120 (90,0)	208/226 (92,0)
Woche 52 ^b	30/30 (100,0)	31/33 (93,9)	39/40(97,5)	108/115 (93,9)	208/218 (95,4)
a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.					
b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.					
IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception (Fragebogen); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten.					

DTSQ	Tirzepatid 5 mg (N = 32) n/N (%)	Tirzepatid 10 mg (N = 34) n/N (%)	Tirzepatid 15 mg (N = 41) n/N (%)	Insulin glargin (N = 122) n/N (%)	Gesamt (N = 229) n/N (%)
Baseline	32/32 (100,0)	34/34 (100,0)	41/41 (100,0)	120/122 (98,4)	227/229 (99,1)
Woche 52 ^a	30/31 (96,8)	31/34 (91,2)	39/41 (95,1)	107/120 (89,2)	207/226 (91,6)
Woche 52 ^b	30/30 (100,0)	31/33 (93,9)	39/40 (97,5)	107/115 (93,0)	207/218 (95,0)
a: Abzüglich der bis Woche 52 Verstorbenen.					
b: Abzüglich der Patienten, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatten.					
DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Fragebogen); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten.					

Anhang 4-H.3: Ergebnisse zu Endpunkten

Anhang 4-H.3.1: Gesamtmortalität

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

Ergebnisse für Gesamtmortalität in RCT SURPASS-4
mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
17:18 01APR2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Mortalität - Gesamtmortalität	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
FATAL	1/32 (3,13)	0/34 (0,00)	2/41 (4,88)	4/122 (3,28)	0,953 [0,110; 8,235] >,9999	0,952 [0,103; 8,821] >,9999	-0,002 [-0,070; 0,067] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Mortalität - Gesamtmortalität						
FATAL	0,395 [0,022; 7,150] 0,5771	0,382 [0,020; 7,264] 0,5771	-0,033 [-0,064; -0,001] 0,5771	1,488 [0,283; 7,826] 0,6419	1,513 [0,267; 8,581] 0,6419	0,016 [-0,057; 0,089] 0,6419

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - N/A

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_mort_popl.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_mort_popl.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.3.2: HbA_{1c}-Wert

Ergebnisse für die Veränderung des HbA_{1c} (%) von Baseline bis Woche 104
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Page 1 of 6
10:11 21MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Visit	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Insulin Glargine	
		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline	
		N MW (SD)	Nx LS mean (SE)	N MW (SD)	Nx LS mean (SE)	N MW (SD)	Nx LS mean (SE)	N MW (SD)	Nx LS mean (SE)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 4 (Visit 7)	32 8,58 (0,83)	32 -0,867 (0,112)	34 8,78 (0,86)	34 -0,596 (0,097)	41 8,30 (0,63)	41 -0,823 (0,067)	122 8,28 (0,81)	117 -0,467 (0,054)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 8 (Visit 11)		30 -1,472 (0,158)		32 -1,232 (0,116)		39 -1,354 (0,089)		114 -0,852 (0,067)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 12 (Visit 13)		28 -1,781 (0,166)		34 -1,691 (0,103)		41 -1,697 (0,107)		117 -1,109 (0,073)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 16 (Visit 15)		27 -1,822 (0,181)		30 -2,130 (0,119)		39 -1,964 (0,121)		104 -1,266 (0,085)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 20 (Visit 16)		23 -1,774 (0,216)		26 -2,266 (0,124)		33 -2,135 (0,124)		97 -1,266 (0,091)

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 104
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Page 2 of 6
10:11 21MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Visit	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Insulin Glargine	
		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline	
		N MW (SD)	Nx LS mean (SE)	N MW (SD)	Nx LS mean (SE)	N MW (SD)	Nx LS mean (SE)	N MW (SD)	Nx LS mean (SE)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 24 (Visit 18)		28 -1,790 (0,195)		29 -2,389 (0,112)		36 -2,356 (0,114)		96 -1,355 (0,091)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 42 (Visit 23)		30 -1,838 (0,195)		30 -2,554 (0,131)		39 -2,410 (0,125)		102 -1,385 (0,086)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 52 (Visit 24)		30 -1,940 (0,187)		32 -2,414 (0,134)		39 -2,383 (0,121)		107 -1,386 (0,093)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 78 (Visit 27)		21 -1,698 (0,202)		19 -2,609 (0,150)		24 -2,404 (0,114)		66 -1,215 (0,117)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 104 (Visit 29)		7 -1,864 (0,235)		5 -2,033 (0,224)		4 -2,723 (0,220)		9 -1,375 (0,131)

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 104
 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
 - 4 Behandlungsarme -

Page 3 of 6
 10:11 21MAR2023
 PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Visit	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Insulin Glargine	
		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline	
		N	Nx	N	Nx	N	Nx	N	Nx
		MW (SD)	LS mean (SE)	MW (SD)	LS mean (SE)	MW (SD)	LS mean (SE)	MW (SD)	LS mean (SE)
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Average		32 NE (NE)		34 NE (NE)		41 NE (NE)		119 NE (NE)

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 104
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Page 4 of 6
10:11 21MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Visit	Trt A vs. Trt D	Trt B vs. Trt D	Trt C vs. Trt D
		Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 4 (Visit 7)	-0,401 [-0,64;-0,16] 0,0014 -0,6754 [-1,07;-0,28]	-0,130 [-0,35;0,09] 0,2445 -0,2246 [-0,61;0,16]	-0,357 [-0,53;-0,19] <0,0001 -0,6530 [-1,02;-0,29]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 8 (Visit 11)	-0,620 [-0,96;-0,28] 0,0004 -0,8317 [-1,25;-0,42]	-0,380 [-0,64;-0,12] 0,0051 -0,5423 [-0,94;-0,15]	-0,502 [-0,72;-0,28] <0,0001 -0,7433 [-1,12;-0,37]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 12 (Visit 13)	-0,672 [-1,03;-0,32] 0,0003 -0,8293 [-1,25;-0,41]	-0,582 [-0,83;-0,33] <0,0001 -0,7693 [-1,16;-0,38]	-0,587 [-0,84;-0,33] <0,0001 -0,7650 [-1,13;-0,40]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 16 (Visit 15)	-0,556 [-0,95;-0,16] 0,0059 -0,6284 [-1,06;-0,20]	-0,864 [-1,16;-0,57] <0,0001 -1,0442 [-1,47;-0,62]	-0,698 [-0,99;-0,41] <0,0001 -0,8298 [-1,21;-0,45]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 20 (Visit 16)	-0,507 [-0,97;-0,05] 0,0311 -0,5511 [-1,01;-0,09]	-1,000 [-1,30;-0,70] <0,0001 -1,1835 [-1,64;-0,73]	-0,869 [-1,17;-0,57] <0,0001 -1,0205 [-1,43;-0,61]

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

Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 104
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Page 5 of 6
10:11 21MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Visit	Trt A vs. Trt D	Trt B vs. Trt D	Trt C vs. Trt D
		Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 24 (Visit 18)	-0,435 [-0,86;-0,01] 0,0445 -0,4702 [-0,90;-0,05]	-1,033 [-1,32;-0,75] <0,0001 -1,2396 [-1,68;-0,80]	-1,000 [-1,29;-0,71] <0,0001 -1,1910 [-1,60;-0,78]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 42 (Visit 23)	-0,454 [-0,87;-0,04] 0,0337 -0,4949 [-0,91;-0,08]	-1,170 [-1,48;-0,86] <0,0001 -1,3961 [-1,84;-0,96]	-1,025 [-1,32;-0,73] <0,0001 -1,2120 [-1,61;-0,82]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 52 (Visit 24)	-0,554 [-0,96;-0,14] 0,0083 -0,5670 [-0,98;-0,16]	-1,028 [-1,35;-0,70] <0,0001 -1,1152 [-1,53;-0,70]	-0,997 [-1,30;-0,70] <0,0001 -1,0915 [-1,48;-0,70]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 78 (Visit 27)	-0,483 [-0,94;-0,02] 0,0398 -0,5109 [-1,01;-0,01]	-1,394 [-1,77;-1,02] <0,0001 -1,5584 [-2,12;-1,00]	-1,189 [-1,51;-0,87] <0,0001 -1,3745 [-1,88;-0,87]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Week 104 (Visit 29)	-0,489 [-1,02;0,04] 0,0700 -0,9176 [-1,90;0,07]	-0,659 [-1,17;-0,15] 0,0119 -1,4247 [-2,58;-0,27]	-1,349 [-1,85;-0,84] <0,0001 -3,0805 [-4,69;-1,47]

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

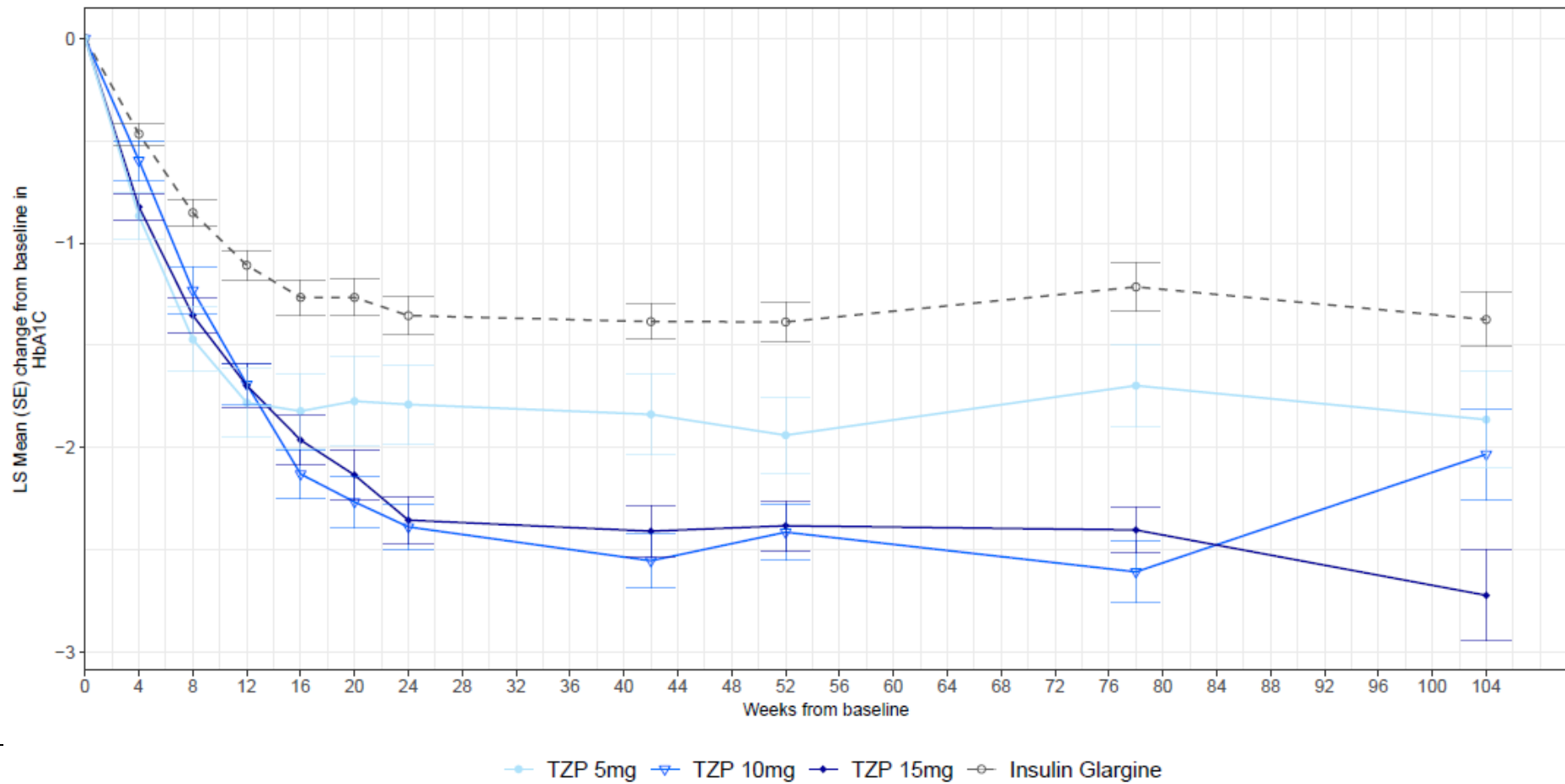
Ergebnisse für die Veränderung des HbA1c (%) von Baseline bis Woche 104
 in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 (mITT - Full Analysis Set - Population 1)
 - 4 Behandlungsarme -

Page 6 of 6
 10:11 21MAR2023
 PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Visit	Trt A vs. Trt D	Trt B vs. Trt D	Trt C vs. Trt D
		Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)	Average	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]	NE [NE;NE] NE NE [NE;NE]

KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht Evaluierbar; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS = Least Squares; MMRM = Mixed-Model Repeated Measure; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; TZP = tirzepatide; vs.: versus.
 a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt
 Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline. Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.
 Trt A=TZP 5mg; Trt B=TZP 10mg; Trt C=TZP 15mg; Trt D=Insulin Glargine
 LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.5.2.5.
 Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.
 Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_hba1c_cont_pop1.sas
 Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_hba1c_cont_pop1.rtf

LS Mean of CFB (lines) with its SE (error bars)
HbA1C against Weeks
SURPASS-4 AMNOG
2022-06-24 07:19:00



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

Summary and Analysis of Patients Achieving HbA1c Target Values <= 6.5%
4-Arm Analysis up to 104-week visit
Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
GBA Reimbursement

Page 1 of 4
13:17 28SEP2022
PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 4 (Visit 7)	4/117	3.4	5mg	1/32	3.1	-(-,-) [-]	2.22 (0.20, 24.90) [0.517]	-(-,-) [-]
			10mg	1/34	2.9	-(-,-) [-]	2.34 (0.21, 26.27) [0.490]	-(-,-) [-]
			15mg	5/41	12.2	-(-,-) [-]	8.23 (1.60, 42.39) [0.012]	-(-,-) [-]
Week 8 (Visit 11)	16/114	14.0	5mg	8/30	26.7	-(-,-) [-]	4.33 (1.42, 13.19) [0.010]	-(-,-) [-]
			10mg	5/32	15.6	-(-,-) [-]	2.47 (0.71, 8.55) [0.155]	-(-,-) [-]
			15mg	10/39	25.6	-(-,-) [-]	2.92 (1.09, 7.84) [0.033]	-(-,-) [-]
Week 12 (Visit 13)	29/117	24.8	5mg	14/28	50.0	2.09 (1.35, 3.22) [<0.001]	4.54 (1.77, 11.66) [0.002]	-(-,-) [-]
			10mg	11/34	32.4	2.02 (1.14, 3.59) [0.017]	2.85 (1.10, 7.40) [0.031]	-(-,-) [-]
			15mg	22/41	53.7	2.25 (1.55, 3.27) [<0.001]	4.61 (2.04, 10.42) [<0.001]	-(-,-) [-]

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline +

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

Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/ads1.sas7bdat, ada1c.sas7bdat
Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t4_gba_alctargbin_1e6p5_pop1.sas
Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_alctargbin_1e6p5_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving HbA1c Target Values <= 6.5%
 4-Arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 2 of 4
 13:17 28SEP2022
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 16 (Visit 15)	30/104	28.8	5mg	14/27	51.9	1.50 (1.03, 2.18) [0.035]*	3.97 (1.53, 10.26) [0.005]	- (-, -) [-]
			10mg	18/30	60.0	1.87 (1.35, 2.58) [<0.001]*	8.89 (3.19, 24.76) [<0.001]	- (-, -) [-]
			15mg	24/39	61.5	1.73 (1.25, 2.39) [0.001]*	5.18 (2.23, 12.00) [<0.001]	- (-, -) [-]
Week 20 (Visit 16)	34/97	35.1	5mg	14/23	60.9	1.15 (0.97, 1.37) [0.100]*	3.97 (1.43, 11.03) [0.008]	- (-, -) [-]
			10mg	20/26	76.9	1.30 (1.02, 1.64) [0.033]*	15.64 (4.66, 52.48) [<0.001]	- (-, -) [-]
			15mg	24/33	72.7	1.22 (1.05, 1.41) [0.010]*	6.45 (2.51, 16.58) [<0.001]	- (-, -) [-]
Week 24 (Visit 18)	39/96	40.6	5mg	18/28	64.3	1.21 (1.00, 1.48) [0.056]*	3.55 (1.39, 9.05) [0.008]	0.24 (0.05, 0.43) [0.013]*
			10mg	22/29	75.9	1.37 (1.09, 1.73) [0.007]*	9.13 (3.08, 27.07) [<0.001]	0.40 (0.19, 0.62) [<0.001]*
			15mg	30/36	83.3	1.35 (1.14, 1.60) [<0.001]*	8.49 (3.10, 23.28) [<0.001]	0.39 (0.22, 0.55) [<0.001]*

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline +

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

Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/ads1.sas7bdat, ada1c.sas7bdat
Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t4_gba_alctargbin_1e6p5_pop1.sas
Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_alctargbin_1e6p5_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving HbA1c Target Values <= 6.5%
 4-Arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 3 of 4
 13:17 28SEP2022
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 42 (Visit 23)	39/102	38.2	5mg	16/30	53.3	1.12 (0.92, 1.35) [0.264]*	2.26 (0.95, 5.37) [0.065]	0.15 (-0.05, 0.35) [0.131]*
			10mg	25/30	83.3	1.37 (1.07, 1.75) [0.012]*	15.16 (4.71, 48.86) [<0.001]	0.46 (0.22, 0.69) [<0.001]*
			15mg	32/39	82.1	1.28 (1.10, 1.49) [0.001]*	8.53 (3.31, 21.98) [<0.001]	0.37 (0.21, 0.52) [<0.001]*
Week 52 (Visit 24)	45/107	42.1	5mg	16/30	53.3	1.16 (0.88, 1.54) [0.291]*	2.03 (0.85, 4.81) [0.109]	0.13 (-0.06, 0.32) [0.175]*
			10mg	21/32	65.6	1.47 (1.11, 1.93) [0.007]*	4.87 (1.90, 12.49) [<0.001]	0.33 (0.14, 0.53) [<0.001]*
			15mg	30/39	76.9	1.40 (1.15, 1.71) [<0.001]*	5.66 (2.34, 13.70) [<0.001]	0.31 (0.16, 0.46) [<0.001]*
Week 78 (Visit 27)	26/66	39.4	5mg	10/21	47.6	1.05 (0.85, 1.29) [0.674]*	1.44 (0.52, 4.01) [0.483]	- (-, -) [-]
			10mg	18/19	94.7	1.32 (0.87, 1.99) [0.191]*	42.72 (4.92, 370.96) [<0.001]	- (-, -) [-]
			15mg	19/24	79.2	1.20 (1.01, 1.42) [0.039]*	5.98 (1.93, 18.56) [0.002]	- (-, -) [-]

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline +

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

Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/ads1.sas7bdat, ada1c.sas7bdat
Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t4_gba_alctargbin_1e6p5_pop1.sas
Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_alctargbin_1e6p5_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving HbA1c Target Values <= 6.5%
4-Arm Analysis up to 104-week visit
Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
GBA Reimbursement

Page 4 of 4
13:17 28SEP2022
PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 104 (Visit 29)	3/9	33.3	5mg	3/7	42.9	1.02 (0.53, 1.98) [0.954]**	1.15 (0.13, 9.94) [0.900]	0.04 (-0.44, 0.53) [0.857]*
			10mg	4/5	80.0	1.41 (0.78, 2.55) [0.259]**	13.84 (0.77, 248.79) [0.075]	0.48 (-0.11, 1.08) [0.114]*
			15mg	4/4	100.0	1.40 (0.00,) [1.000]**	- (-, -) [-]	0.52 (-0.43, 1.47) [0.284]*

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline +

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

Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, adalc.sas7bdat
Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_alctargbin_le6p5_pop1.sas
Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_alctargbin_le6p5_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving HbA1c Target Values < 5.7%
4-Arm Analysis up to 104-week visit
Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
GBA Reimbursement

Page 1 of 4
13:17 28SEP2022
PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 4 (Visit 7)	0/117	0.0	5mg	0/32	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]
			10mg	0/34	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]
			15mg	0/41	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]
Week 8 (Visit 11)	0/114	0.0	5mg	2/30	6.7	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.08 (-0.17, 0.34) [0.530]*
			10mg	0/32	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.00 (-0.40, 0.40) [0.996]*
			15mg	2/39	5.1	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.07 (-0.15, 0.28) [0.530]*
Week 12 (Visit 13)	2/117	1.7	5mg	1/28	3.6	-(-,-) [-]	3.43 (0.26, 44.66) [0.346]	0.02 (-0.17, 0.21) [0.839]*
			10mg	0/34	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.00 (-0.36, 0.36) [0.999]*
			15mg	4/41	9.8	-(-,-) [-]	9.22 (1.38, 61.65) [0.022]	0.07 (-0.10, 0.25) [0.406]*

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline +

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

Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, adalc.sas7bdat
Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_alctargbin_lt5p7_pop1.sas
Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_alctargbin_lt5p7_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving HbA1c Target Values < 5.7%
 4-Arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 2 of 4
 13:17 28SEP2022
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 16 (Visit 15)	2/104	1.9	5mg	1/27	3.7	-(-,-) [-]	3.07 (0.24, 38.55) [0.385]	0.02 (-0.21, 0.26) [0.857] *
			10mg	1/30	3.3	-(-,-) [-]	3.38 (0.27, 42.97) [0.348]	0.03 (-0.21, 0.28) [0.791] *
			15mg	7/39	17.9	-(-,-) [-]	16.45 (2.84, 95.33) [0.002]	0.14 (-0.06, 0.34) [0.171] *
Week 20 (Visit 16)	5/97	5.2	5mg	1/23	4.3	-(-,-) [-]	1.00 (0.11, 9.30) [0.999]	0.00 (-0.22, 0.22) [0.994] *
			10mg	1/26	3.8	-(-,-) [-]	1.08 (0.12, 10.21) [0.943]	0.02 (-0.21, 0.24) [0.895] *
			15mg	6/33	18.2	-(-,-) [-]	4.85 (1.30, 18.09) [0.019]	0.12 (-0.07, 0.31) [0.227] *
Week 24 (Visit 18)	5/96	5.2	5mg	2/28	7.1	-(-,-) [-]	2.00 (0.34, 11.61) [0.441]	-(-,-) [-]
			10mg	5/29	17.2	-(-,-) [-]	7.31 (1.70, 31.37) [0.007]	-(-,-) [-]
			15mg	12/36	33.3	-(-,-) [-]	12.18 (3.57, 41.53) [<0.001]	-(-,-) [-]

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline +

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

Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, adalc.sas7bdat
Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_alctargbin_lt5p7_pop1.sas
Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_alctargbin_lt5p7_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving HbA1c Target Values < 5.7%
 4-Arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 3 of 4
 13:17 28SEP2022
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 42 (Visit 23)	6/102	5.9	5mg	4/30	13.3	- (-, -) [-]	2.98 (0.76, 11.70) [0.118]	- (-, -) [-]
			10mg	10/30	33.3	- (-, -) [-]	12.27 (3.65, 41.23) [<0.001]	- (-, -) [-]
			15mg	18/39	46.2	- (-, -) [-]	15.89 (5.42, 46.60) [<0.001]	- (-, -) [-]
Week 52 (Visit 24)	6/107	5.6	5mg	5/30	16.7	3.14 (1.04, 9.52) [0.043]	4.16 (1.14, 15.25) [0.031]	- (-, -) [-]
			10mg	9/32	28.1	5.69 (2.22, 14.55) [<0.001]	9.95 (2.97, 33.33) [<0.001]	- (-, -) [-]
			15mg	20/39	51.3	9.59 (4.21, 21.84) [<0.001]	21.49 (7.29, 63.34) [<0.001]	- (-, -) [-]
Week 78 (Visit 27)	2/66	3.0	5mg	2/21	9.5	3.14 (0.47, 20.80) [0.236]	3.57 (0.46, 27.61) [0.223]	0.05 (-0.16, 0.27) [0.628]*
			10mg	8/19	42.1	14.51 (3.42, 61.50) [<0.001]	31.83 (5.46, 185.56) [<0.001]	0.34 (0.08, 0.59) [0.011]*
			15mg	7/24	29.2	9.61 (2.16, 42.76) [0.003]	13.58 (2.52, 73.07) [0.002]	0.21 (-0.03, 0.44) [0.082]*

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline +

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

Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, adalc.sas7bdat
Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_alctargbin_lt5p7_pop1.sas
Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_alctargbin_lt5p7_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving HbA1c Target Values < 5.7%
 4-Arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 4 of 4
 13:17 28SEP2022
 PDPM

Variables Analyzed: BLOOD Hemoglobin A1c HPLC - VARIANT (%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 104 (Visit 29)	0/9	0.0	5mg	0/7	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]
			10mg	1/5	20.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]
			15mg	2/4	50.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]

Abbreviations: CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline +

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

Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, adalc.sas7bdat
Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_alctargbin_lt5p7_pop1.sas
Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_alctargbin_lt5p7_pop1.rtf

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

Anhang 4-H.3.3: Körpergewicht

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 104
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Page 1 of 6
10:15 21MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Visit	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Insulin Glargine	
		Veränderung ggü.		Veränderung ggü.		Veränderung ggü.		Veränderung ggü.	
		Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Baseline Nx LS mean (SE)
Weight (kg)	Week 4 (Visit 7)	32 95,55 (23,86)	32 -1,239 (0,390)	34 91,95 (16,23)	34 -1,979 (0,339)	41 91,71 (15,29)	41 -2,010 (0,292)	122 90,63 (18,08)	118 -0,338 (0,173)
Weight (kg)	Week 8 (Visit 11)		30 -3,308 (0,579)		33 -3,549 (0,372)		41 -3,278 (0,371)		118 0,025 (0,214)
Weight (kg)	Week 12 (Visit 13)		29 -4,391 (0,728)		34 -5,088 (0,467)		41 -5,169 (0,516)		118 0,120 (0,273)
Weight (kg)	Week 16 (Visit 15)		27 -5,447 (0,937)		30 -6,963 (0,665)		40 -6,631 (0,625)		107 0,165 (0,287)
Weight (kg)	Week 20 (Visit 16)		25 -5,373 (1,047)		26 -7,782 (0,704)		35 -8,198 (0,839)		97 0,202 (0,329)

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 104
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Page 2 of 6
10:15 21MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Visit	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Insulin Glargine	
		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline	
		N MW (SD)	Nx LS mean (SE)	N MW (SD)	Nx LS mean (SE)	N MW (SD)	Nx LS mean (SE)	N MW (SD)	Nx LS mean (SE)
Weight (kg)	Week 24 (Visit 18)	28 -5,509 (1,272)	28 -5,509 (1,272)	29 -8,013 (0,787)	29 -8,013 (0,787)	37 -9,431 (0,899)	37 -9,431 (0,899)	96 0,436 (0,345)	96 0,436 (0,345)
Weight (kg)	Week 36 (Visit 22)	28 -6,002 (1,486)	28 -6,002 (1,486)	29 -8,980 (1,141)	29 -8,980 (1,141)	33 -11,357 (1,196)	33 -11,357 (1,196)	100 0,800 (0,383)	100 0,800 (0,383)
Weight (kg)	Week 42 (Visit 23)	29 -6,145 (1,576)	29 -6,145 (1,576)	32 -9,851 (1,242)	32 -9,851 (1,242)	38 -11,943 (1,269)	38 -11,943 (1,269)	103 0,914 (0,406)	103 0,914 (0,406)
Weight (kg)	Week 52 (Visit 24)	30 -6,446 (1,613)	30 -6,446 (1,613)	31 -9,592 (1,050)	31 -9,592 (1,050)	39 -12,489 (1,381)	39 -12,489 (1,381)	109 1,191 (0,440)	109 1,191 (0,440)
Weight (kg)	Week 62 (Visit 25)	28 -6,890 (1,644)	28 -6,890 (1,644)	31 -8,812 (1,042)	31 -8,812 (1,042)	36 -11,863 (1,415)	36 -11,863 (1,415)	107 1,523 (0,476)	107 1,523 (0,476)

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 104
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Page 3 of 6
10:15 21MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Visit	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Insulin Glargine	
		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline		Veränderung ggü. Baseline	
		N MW (SD)	Nx LS mean (SE)	N MW (SD)	Nx LS mean (SE)	N MW (SD)	Nx LS mean (SE)	N MW (SD)	Nx LS mean (SE)
Weight (kg)	Week 72 (Visit 26)	28 -6,948 (1,666)	26 -8,983 (1,092)	34 -11,884 (1,484)	94 1,714 (0,492)				
Weight (kg)	Week 78 (Visit 27)	21 -6,690 (1,762)	20 -9,813 (1,055)	25 -11,903 (1,559)	66 2,156 (0,597)				
Weight (kg)	Week 88 (Visit 28)	14 -6,222 (1,954)	15 -10,010 (1,259)	14 -11,545 (1,438)	42 2,219 (0,640)				
Weight (kg)	Week 104 (Visit 29)	7 -7,328 (2,097)	5 -10,041 (1,738)	4 -12,633 (1,649)	10 1,602 (0,778)				

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 104
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Page 4 of 6
10:15 21MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Visit	Trt A vs. Trt D	Trt B vs. Trt D	Trt C vs. Trt D
		Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
Weight (kg)	Week 4 (Visit 7)	-0,901 [-1,74;-0,06] 0,0364 -0,4614 [-0,86;-0,07]	-1,641 [-2,38;-0,90] <0,0001 -0,8633 [-1,26;-0,47]	-1,672 [-2,34;-1,00] <0,0001 -0,8905 [-1,26;-0,52]
Weight (kg)	Week 8 (Visit 11)	-3,333 [-4,55;-2,12] <0,0001 -1,3260 [-1,75;-0,90]	-3,574 [-4,42;-2,73] <0,0001 -1,5656 [-1,99;-1,14]	-3,303 [-4,14;-2,47] <0,0001 -1,4143 [-1,80;-1,03]
Weight (kg)	Week 12 (Visit 13)	-4,512 [-6,04;-2,98] <0,0001 -1,4209 [-1,86;-0,98]	-5,209 [-6,27;-4,15] <0,0001 -1,7852 [-2,22;-1,35]	-5,289 [-6,43;-4,15] <0,0001 -1,7293 [-2,13;-1,33]
Weight (kg)	Week 16 (Visit 15)	-5,613 [-7,53;-3,69] <0,0001 -1,6368 [-2,10;-1,17]	-7,128 [-8,54;-5,71] <0,0001 -2,2790 [-2,77;-1,79]	-6,796 [-8,14;-5,45] <0,0001 -2,0813 [-2,52;-1,65]
Weight (kg)	Week 20 (Visit 16)	-5,574 [-7,72;-3,42] <0,0001 -1,4950 [-1,97;-1,02]	-7,984 [-9,50;-6,47] <0,0001 -2,4060 [-2,93;-1,88]	-8,400 [-10,16;-6,64] <0,0001 -2,2271 [-2,70;-1,76]

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 104
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Page 5 of 6
10:15 21MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Visit	Trt A vs. Trt D	Trt B vs. Trt D	Trt C vs. Trt D
		Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
Weight (kg)	Week 24 (Visit 18)	-5,946 [-8,53;-3,37] <0,0001 -1,3670 [-1,82;-0,91]	-8,449 [-10,13;-6,77] <0,0001 -2,3528 [-2,86;-1,85]	-9,868 [-11,75;-7,99] <0,0001 -2,4294 [-2,91;-1,95]
Weight (kg)	Week 36 (Visit 22)	-6,802 [-9,81;-3,80] <0,0001 -1,3667 [-1,82;-0,92]	-9,781 [-12,14;-7,43] <0,0001 -2,2001 [-2,69;-1,71]	-12,157 [-14,61;-9,70] <0,0001 -2,5565 [-3,06;-2,06]
Weight (kg)	Week 42 (Visit 23)	-7,060 [-10,25;-3,87] <0,0001 -1,3139 [-1,76;-0,87]	-10,765 [-13,32;-8,21] <0,0001 -2,1725 [-2,65;-1,70]	-12,857 [-15,47;-10,25] <0,0001 -2,3968 [-2,86;-1,93]
Weight (kg)	Week 52 (Visit 24)	-7,637 [-10,91;-4,36] <0,0001 -1,3267 [-1,76;-0,89]	-10,783 [-13,01;-8,56] <0,0001 -2,2046 [-2,68;-1,73]	-13,680 [-16,52;-10,84] <0,0001 -2,3139 [-2,76;-1,86]
Weight (kg)	Week 62 (Visit 25)	-8,413 [-11,77;-5,06] <0,0001 -1,4280 [-1,88;-0,98]	-10,335 [-12,58;-8,09] <0,0001 -2,0136 [-2,48;-1,55]	-13,387 [-16,31;-10,46] <0,0001 -2,2269 [-2,68;-1,77]

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

Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts (kg) von Baseline bis Woche 104
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Page 6 of 6
10:15 21MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Visit	Trt A vs. Trt D	Trt B vs. Trt D	Trt C vs. Trt D
		Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	Differenz Δ [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
Weight (kg)	Week 72 (Visit 26)	-8,662 [-12,07;-5,26] <0,0001 -1,4609 [-1,92;-1,00]	-10,697 [-13,04;-8,35] <0,0001 -2,1599 [-2,67;-1,65]	-13,598 [-16,66;-10,53] <0,0001 -2,2530 [-2,73;-1,77]
Weight (kg)	Week 78 (Visit 27)	-8,846 [-12,49;-5,20] <0,0001 -1,5323 [-2,07;-0,99]	-11,969 [-14,35;-9,59] <0,0001 -2,4836 [-3,11;-1,86]	-14,058 [-17,33;-10,79] <0,0001 -2,4271 [-3,01;-1,85]
Weight (kg)	Week 88 (Visit 28)	-8,440 [-12,47;-4,42] <0,0001 -1,6579 [-2,34;-0,98]	-12,229 [-15,00;-9,46] <0,0001 -2,8149 [-3,60;-2,03]	-13,763 [-16,85;-10,68] <0,0001 -3,0755 [-3,91;-2,24]
Weight (kg)	Week 104 (Visit 29)	-8,929 [-13,30;-4,56] <0,0001 -2,1229 [-3,28;-0,96]	-11,643 [-15,37;-7,91] <0,0001 -3,6872 [-5,35;-2,03]	-14,234 [-17,81;-10,66] <0,0001 -4,9478 [-7,08;-2,82]

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

KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht Evaluierbar; Nx: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten zum jeweiligen Zeitpunkt; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS = Least Squares; MMRM = Mixed-Model Repeated Measure; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; TZP = tirzepatide; vs.: versus.

a: LS mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt

Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline. Differenz Δ entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.

Trt A=TZP 5mg; Trt B=TZP 10mg; Trt C=TZP 15mg; Trt D=Insulin Glargine

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.5.2.5.

Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wt_cont_pop1.sas

Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wt_cont_pop1.rtf

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

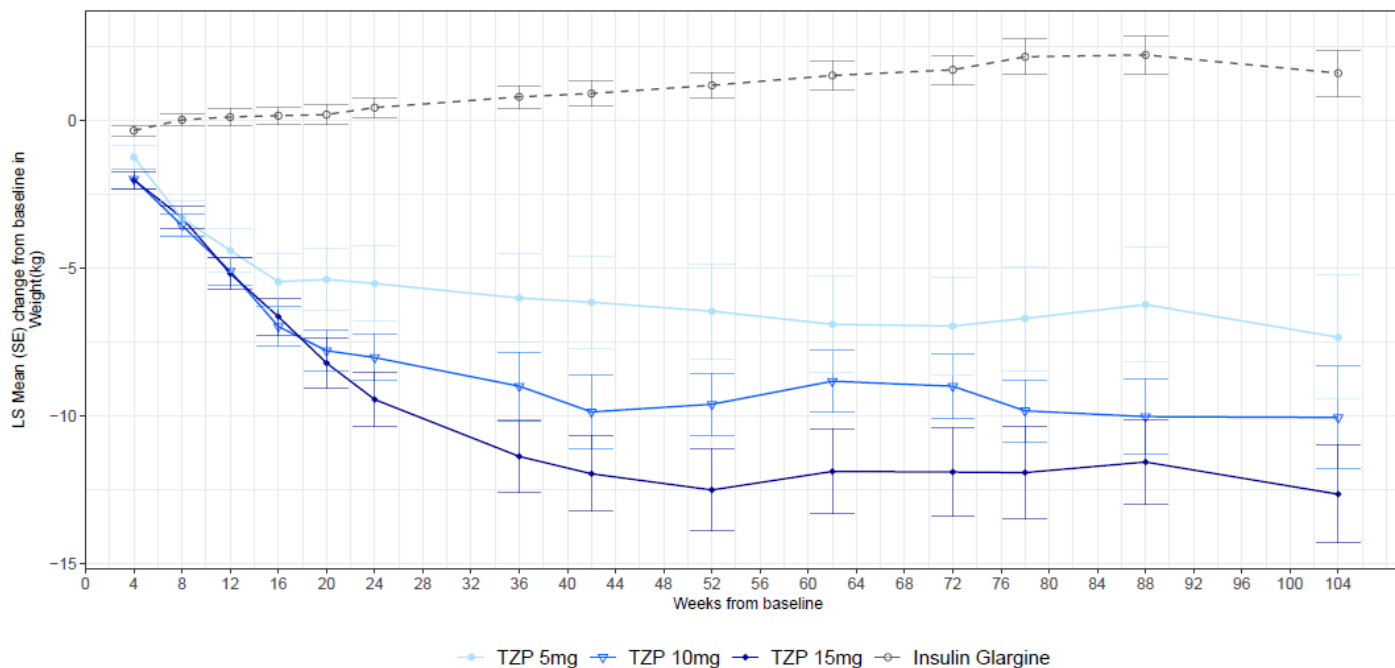


Table 1: Frequency Table

TRT	WEEK 0	WEEK 4	WEEK 8	WEEK 12	WEEK 16	WEEK 20	WEEK 24	WEEK 36	WEEK 42	WEEK 52	WEEK 62	WEEK 72	WEEK 78	WEEK 88	WEEK 104
TZP 5mg	32	32	30	29	27	25	28	28	29	30	28	28	21	14	7
TZP 10mg	34	34	33	34	30	26	29	29	32	31	31	26	20	15	5
TZP 15mg	41	41	41	41	40	35	37	33	38	39	36	34	25	14	4
Insulin Glargine	122	118	118	118	107	97	96	100	103	109	107	94	66	42	10

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

Summary and Analysis of Patients Achieving Weight Loss > 5%
 4-arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 1 of 4
 10:56 15FEB2023
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 4 (Visit 7)	2/118	1.7	5mg	1/32	3.1	1.97 (0.18, 21.41) [0.578]	1.98 (0.17, 23.25) [0.585]	0.01 (-0.07, 0.09) [0.871]
			10mg	2/34	5.9	4.16 (0.59, 29.22) [0.152]	4.40 (0.57, 34.20) [0.156]	0.04 (-0.04, 0.13) [0.340]
			15mg	2/41	4.9	2.88 (0.42, 19.70) [0.282]	2.97 (0.40, 21.91) [0.286]	0.02 (-0.08, 0.13) [0.672]
Week 8 (Visit 11)	4/118	3.4	5mg	9/30	30.0	9.04 (2.99, 27.37) [<0.001]	12.78 (3.56, 45.87) [<0.001]	0.27 (0.10, 0.44) [0.002]*
			10mg	11/33	33.3	10.55 (3.56, 31.29) [<0.001]	15.79 (4.48, 55.66) [<0.001]	0.30 (0.13, 0.47) [<0.001]*
			15mg	13/41	31.7	9.28 (3.21, 26.85) [<0.001]	13.23 (4.00, 43.74) [<0.001]	0.28 (0.13, 0.43) [<0.001]*
Week 12 (Visit 13)	7/118	5.9	5mg	12/29	41.4	6.97 (3.01, 16.14) [<0.001]	11.17 (3.83, 32.62) [<0.001]	0.36 (0.17, 0.54) [<0.001]
			10mg	20/34	58.8	10.10 (4.63, 22.07) [<0.001]	22.98 (8.10, 65.21) [<0.001]	0.53 (0.36, 0.71) [<0.001]
			15mg	21/41	51.2	8.62 (3.96, 18.78) [<0.001]	16.62 (6.24, 44.24) [<0.001]	0.45 (0.29, 0.61) [<0.001]

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline

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

Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wttargbin_d05_pop1.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wttargbin_d05_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving Weight Loss > 5%
 4-arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 2 of 4
 10:56 15FEB2023
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 16 (Visit 15)	11/107	10.3	5mg	13/27	48.1	4.70 (2.38, 9.30) [<0.001]	8.13 (3.03, 21.85) [<0.001]	0.38 (0.18, 0.58) [<0.001]
			10mg	23/30	76.7	7.69 (4.24, 13.94) [<0.001]	29.16 (10.00, 85.02) [<0.001]	0.66 (0.50, 0.83) [<0.001]
			15mg	27/40	67.5	6.67 (3.66, 12.15) [<0.001]	18.08 (7.28, 44.92) [<0.001]	0.57 (0.42, 0.73) [<0.001]
Week 20 (Visit 16)	13/97	13.4	5mg	12/25	48.0	2.89 (1.62, 5.15) [<0.001]*	5.98 (2.21, 16.19) [<0.001]	0.34 (0.13, 0.55) [0.001]
			10mg	21/26	80.8	4.84 (3.04, 7.69) [<0.001]*	29.21 (9.05, 94.27) [<0.001]	0.68 (0.51, 0.85) [<0.001]
			15mg	28/35	80.0	4.80 (3.02, 7.61) [<0.001]*	25.91 (9.35, 71.79) [<0.001]	0.67 (0.52, 0.82) [<0.001]
Week 24 (Visit 18)	13/96	13.5	5mg	11/28	39.3	2.94 (1.49, 5.81) [0.002]	4.35 (1.61, 11.75) [0.004]	0.26 (0.06, 0.45) [0.009]
			10mg	23/29	79.3	6.16 (3.57, 10.62) [<0.001]	29.71 (9.58, 92.12) [<0.001]	0.68 (0.51, 0.84) [<0.001]
			15mg	32/37	86.5	6.44 (3.84, 10.78) [<0.001]	42.76 (13.87, 131.86) [<0.001]	0.74 (0.61, 0.87) [<0.001]

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline

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

Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wttargbin_d05_pop1.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wttargbin_d05_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving Weight Loss > 5%
 4-arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 3 of 4
 10:56 15FEB2023
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 42 (Visit 23)	9/103	8.7	5mg	11/29	37.9	4.29 (1.97, 9.35) [<0.001]	6.30 (2.26, 17.54) [<0.001]	0.29 (0.11, 0.48) [0.002]
			10mg	26/32	81.3	9.15 (4.77, 17.54) [<0.001]	47.75 (15.15, 150.52) [<0.001]	0.73 (0.58, 0.88) [<0.001]
			15mg	33/38	86.8	10.04 (5.31, 18.98) [<0.001]	69.11 (21.53, 221.82) [<0.001]	0.78 (0.66, 0.90) [<0.001]
Week 52 (Visit 24)	13/109	11.9	5mg	13/30	43.3	3.61 (1.88, 6.96) [<0.001]	5.70 (2.23, 14.56) [<0.001]	0.33 (0.14, 0.51) [<0.001]
			10mg	26/31	83.9	7.03 (4.11, 12.02) [<0.001]	41.01 (13.00, 129.33) [<0.001]	0.73 (0.59, 0.88) [<0.001]
			15mg	33/39	84.6	7.13 (4.21, 12.08) [<0.001]	40.94 (14.36, 116.74) [<0.001]	0.73 (0.61, 0.86) [<0.001]
Week 78 (Visit 27)	10/66	15.2	5mg	8/21	38.1	1.70 (0.94, 3.08) [0.082]*	3.68 (1.19, 11.43) [0.024]	0.26 (0.03, 0.50) [0.028]*
			10mg	18/20	90.0	3.52 (2.09, 5.96) [<0.001]*	52.86 (10.46, 267.16) [<0.001]	0.78 (0.57, 1.00) [<0.001]*
			15mg	19/25	76.0	2.89 (1.87, 4.48) [<0.001]*	17.84 (5.68, 56.07) [<0.001]	0.61 (0.42, 0.80) [<0.001]*

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline

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

Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wttargbin_d05_pop1.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wttargbin_d05_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving Weight Loss > 5%
4-arm Analysis up to 104-week visit
Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
GBA Reimbursement

Page 4 of 4
10:56 15FEB2023
PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 104 (Visit 29)	1/10	10.0	5mg	2/7	28.6	1.61 (0.56, 4.64) [0.374]**	6965.87 (0.01, 4952866369) [0.198]	- (-, -) [-]
			10mg	3/5	60.0	1.69 (0.56, 5.12) [0.351]**	5177.69 (0.03, 772903670) [0.159]	- (-, -) [-]
			15mg	4/4	100.0	2.54 (2.54, 2.54) []**	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline

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

Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wttargbin_d05_pop1.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wttargbin_d05_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving Weight Loss > 10%
 4-arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 1 of 4
 10:56 15FEB2023
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 4 (Visit 7)	0/118	0.0	5mg	0/32	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.00 (-0.39,0.39) [0.990]*
			10mg	0/34	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.00 (-0.38,0.38) [0.989]*
			15mg	1/41	2.4	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.03 (-0.20,0.26) [0.795]*
Week 8 (Visit 11)	0/118	0.0	5mg	1/30	3.3	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.04 (-0.19,0.28) [0.713]*
			10mg	0/33	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.00 (-0.39,0.39) [0.990]*
			15mg	0/41	0.0	-(-,-) [-]	-(-,-) [-]	0.00 (-0.35,0.35) [0.998]*
Week 12 (Visit 13)	1/118	0.8	5mg	3/29	10.3	11.00(1.16,104.32) [0.037]	12.24(1.20,124.88) [0.035]	0.09(-0.07,0.26) [0.275]*
			10mg	3/34	8.8	9.56(1.00,90.95) [0.050]	10.40(1.02,106.05) [0.048]	0.08(-0.06,0.22) [0.276]*
			15mg	5/41	12.2	14.35(1.73,119.12) [0.014]	16.21(1.83,143.50) [0.012]	0.12(-0.04,0.27) [0.138]*

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects achieving target at the specified time point;
 N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite.

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline

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

Weight(kg) + Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wttargbin_d10_pop1.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wttargbin_d10_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving Weight Loss > 10%
 4-arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 2 of 4
 10:56 15FEB2023
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 16 (Visit 15)	1/107	0.9	5mg	7/27	25.9	28.94 (3.71, 225.72) [0.001]	38.63 (4.47, 333.70) [<0.001]	0.25 (0.06, 0.44) [0.012] *
			10mg	9/30	30.0	34.34 (4.50, 262.06) [<0.001]	48.95 (5.79, 413.76) [<0.001]	0.29 (0.11, 0.47) [0.002] *
			15mg	11/40	27.5	29.08 (3.88, 218.08) [0.001]	40.08 (4.96, 323.63) [<0.001]	0.27 (0.09, 0.44) [0.002] *
Week 20 (Visit 16)	0/97	0.0	5mg	5/25	20.0	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]	0.17 (-0.09, 0.44) [0.196] *
			10mg	13/26	50.0	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]	0.46 (0.18, 0.74) [0.001] *
			15mg	11/35	31.4	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]	0.28 (0.03, 0.53) [0.027] *
Week 24 (Visit 18)	1/96	1.0	5mg	6/28	21.4	22.36 (2.82, 177.57) [0.003]	30.05 (3.38, 266.95) [0.002]	0.19 (-0.02, 0.41) [0.077] *
			10mg	13/29	44.8	48.53 (6.63, 354.99) [<0.001]	95.13 (11.33, 798.85) [<0.001]	0.41 (0.18, 0.64) [<0.001] *
			15mg	19/37	51.4	50.00 (6.94, 360.15) [<0.001]	105.27 (13.14, 843.23) [<0.001]	0.46 (0.25, 0.66) [<0.001] *

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite.

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline

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

Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wttargbin_d10_pop1.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wttargbin_d10_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving Weight Loss > 10%
 4-arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 3 of 4
 10:56 15FEB2023
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 42 (Visit 23)	1/103	1.0	5mg	7/29	24.1	25.39 (3.26, 197.89) [0.002]	33.91 (3.94, 292.19) [0.001]	0.22 (0.02, 0.41) [0.030]*
			10mg	17/32	53.1	57.34 (7.94, 414.01) [<0.001]	140.41 (16.91, 1166.24) [<0.001]	0.50 (0.29, 0.72) [<0.001]*
			15mg	22/38	57.9	58.34 (8.14, 417.98) [<0.001]	142.14 (17.80, 1135.24) [<0.001]	0.54 (0.35, 0.72) [<0.001]*
Week 52 (Visit 24)	2/109	1.8	5mg	7/30	23.3	12.75 (2.79, 58.20) [0.001]	16.45 (3.16, 85.49) [<0.001]	0.19 (0.00, 0.39) [0.055]*
			10mg	15/31	48.4	27.04 (6.51, 112.31) [<0.001]	58.29 (11.75, 289.11) [<0.001]	0.44 (0.22, 0.65) [<0.001]*
			15mg	26/39	66.7	36.10 (8.99, 144.96) [<0.001]	112.67 (23.67, 536.35) [<0.001]	0.60 (0.41, 0.78) [<0.001]*
Week 78 (Visit 27)	3/66	4.5	5mg	6/21	28.6	6.27 (1.71, 22.95) [0.006]	7.94 (1.75, 36.10) [0.007]	0.22 (0.00, 0.44) [0.050]*
			10mg	13/20	65.0	14.31 (4.49, 45.62) [<0.001]	38.57 (8.78, 169.39) [<0.001]	0.60 (0.38, 0.81) [<0.001]*
			15mg	13/25	52.0	11.43 (3.55, 36.74) [<0.001]	22.85 (5.61, 93.08) [<0.001]	0.48 (0.28, 0.68) [<0.001]*

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite.

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline

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

Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wttargbin_d10_pop1.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wttargbin_d10_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving Weight Loss > 10%
4-arm Analysis up to 104-week visit
Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
GBA Reimbursement

Page 4 of 4
10:56 15FEB2023
PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR (95% CI) [p-value]*a	OR (95% CI) [p-value]*b	RD (95% CI) [p-value]*c
Week 104 (Visit 29)	0/10	0.0	5mg	1/7	14.3	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]
			10mg	3/5	60.0	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]
			15mg	3/4	75.0	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]	- (-, -) [-]

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite.

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline

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

Weight(kg) + Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wttargbin_d10_pop1.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wttargbin_d10_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving Weight Loss > 15%
 4-arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 1 of 4
 10:56 15FEB2023
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 4 (Visit 7)	0/118	0.0	5mg	0/32	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]
			10mg	0/34	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]
			15mg	0/41	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]
Week 8 (Visit 11)	0/118	0.0	5mg	0/30	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]
			10mg	0/33	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]
			15mg	0/41	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]
Week 12 (Visit 13)	0/118	0.0	5mg	0/29	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]
			10mg	0/34	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]
			15mg	0/41	0.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects achieving target at the specified time point;
 N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite.

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline

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

Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wttargbin_d15_pop1.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wttargbin_d15_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving Weight Loss > 15%
 4-arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 2 of 4
 10:56 15FEB2023
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 16 (Visit 15)	0/107	0.0	5mg	1/27	3.7	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.02(-0.28,0.33)[0.882]*
			10mg	1/30	3.3	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.02(-0.25,0.30)[0.866]*
			15mg	1/40	2.5	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.02(-0.28,0.31)[0.911]*
Week 20 (Visit 16)	0/97	0.0	5mg	2/25	8.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.07(-0.21,0.35)[0.633]*
			10mg	3/26	11.5	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.11(-0.13,0.36)[0.369]*
			15mg	5/35	14.3	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.13(-0.11,0.37)[0.284]*
Week 24 (Visit 18)	0/96	0.0	5mg	2/28	7.1	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.06(-0.21,0.33)[0.659]*
			10mg	3/29	10.3	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.10(-0.13,0.33)[0.405]*
			15mg	6/37	16.2	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.15(-0.08,0.39)[0.206]*

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects achieving target at the specified time point;
 N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite.

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline

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

Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wttargbin_d15_pop1.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wttargbin_d15_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving Weight Loss > 15%
 4-arm Analysis up to 104-week visit
 Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
 GBA Reimbursement

Page 3 of 4
 10:56 15FEB2023
 PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 42 (Visit 23)	0/103	0.0	5mg	3/29	10.3	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.08(-0.19,0.36)[0.561]*
			10mg	8/32	25.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.23(-0.02,0.47)[0.069]*
			15mg	14/38	36.8	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.32(0.08,0.56)[0.009]*
Week 52 (Visit 24)	0/109	0.0	5mg	4/30	13.3	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.11(-0.14,0.36)[0.387]*
			10mg	6/31	19.4	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.18(-0.06,0.42)[0.140]*
			15mg	16/39	41.0	-(-,-)[-]	-(-,-)[-]	0.37(0.13,0.60)[0.002]*
Week 78 (Visit 27)	2/66	3.0	5mg	5/21	23.8	7.44(1.55,35.81)[0.012]	9.50(1.65,54.80)[0.012]	0.19(-0.01,0.39)[0.056]*
			10mg	6/20	30.0	10.39(2.27,47.55)[0.003]	14.11(2.55,78.00)[0.002]	0.27(0.06,0.47)[0.011]*
			15mg	9/25	36.0	11.33(2.63,48.88)[0.001]	17.49(3.42,89.32)[<0.001]	0.33(0.13,0.52)[<0.001]*

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects achieving target at the specified time point;
 N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite.

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline

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

Weight(kg) + Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wttargbin_d15_pop1.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wttargbin_d15_pop1.rtf

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

Summary and Analysis of Patients Achieving Weight Loss > 15%
4-arm Analysis up to 104-week visit
Modified Intent-to-Treat - Full Analysis Set
GBA Reimbursement

Page 4 of 4
10:56 15FEB2023
PDPM

Variables Analyzed: Body Weight Percent Change(%)

Time point	Insulin Glargine (N=119)		TZP 5/10/15mg (N=107)		Comparison vs. Insulin Glargine			
	n/N	%	Dose	n/N	%	RR(95% CI) [p-value]*a	OR(95% CI) [p-value]*b	RD(95% CI) [p-value]*c
Week 104 (Visit 29)	0/10	0.0	5mg	0/7	0.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	-0.01 (-0.96, 0.93) [0.979] *
			10mg	1/5	20.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.17 (-0.64, 0.98) [0.676] *
			15mg	1/4	25.0	- (-,-) [-]	- (-,-) [-]	0.21 (-0.58, 1.00) [0.605] *

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of subjects achieving target at the specified time point; N = number of subjects in the population with at least one non-missing post-baseline value of the response variable at the specified time point; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = risk ratio; TZP = tirzepatide

Note 1: Only subjects with at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in the analysis.

Note 2: N, n, and (%) are based on observed values.

Note 3: - = Full log likelihood=0 or calculation is not applicable; * = The relative Hessian convergence criterion is greater than the limit of 0.0001. The convergence is questionable; ** = Negative of Hessian not positive definite.

*a - Risk ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from log-binomial regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*b - Odds ratio, CI, and p-value for endpoint measures are from logistic regression using observed data. Variable = Baseline Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

*c - Risk difference, CI, and p-value for endpoint measures are from linear regression using observed data. Variable = Baseline

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

Weight(kg) + Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Treatment. A separate model was used for each timepoint.

Dataset: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/shared/adsl.sas7bdat, advs.sas7bdat

Program: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_wttargbin_d15_pop1.sas

Output: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_wttargbin_d15_pop1.rtf

Anhang 4-H.3.4: Renale Morbidität - Kombiniertes renaler Endpunkt

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

Time-to-event analysis of composite kidney endpoint by treatment from Baseline to end of study
Data from RCT SURPASS-4
(Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 treatment arms -

Page 1 of 1
13:13 22NOV2022
TDTM

	Insulin Glargine Patient with event n/N (%)	Non-comparator arms Patient with event n/N (%)		Hazard ratio vs. Insulin Glargine HR [95% CI]*a	p-value*b

All patients in the population					
Overall	12/122 (9.8)	TZP 5mg	2/32 (6.3)	0.58 [0.13; 2.61]	0.4812
		TZP 10mg	6/34 (17.6)	1.72 [0.64; 4.58]	0.2790
		TZP 15mg	3/41 (7.3)	0.71 [0.20; 2.52]	0.5991

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category;
NE = not evaluated due to insufficient data; TZP = Tirzepatide.

*a - Hazard ratio, and two-sided 95% CI for comparing tirzepatide arms versus Insulin Glargine from Cox Proportional Hazards model.

*b - P-value is from a Cox Proportional Hazards model: response = tirzepatide arms. When the total number of outcomes is < 10, Fishers Exact Test is used to compare treatment groups, and Hazard Ratio is not calculated

Composite kidney endpoint is composed of the following: instance of new macroalbuminuria reduction in eGFR by $\geq 40\%$ compared to baseline, end-stage renal disease, renal death.

End-stage renal disease is itself a composite endpoint and is comprised of: eGFR < 15 mL/min/1.73m², renal transplantation, initiation of chronic dialysis.

Censoring occurs when no event has taken place for a subject prior to their safety follow-up visit, death from any other cause, or last known time they were alive.

Details see Section 4.2.5.2.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t4_gba_tte_compkid_pop1.sas

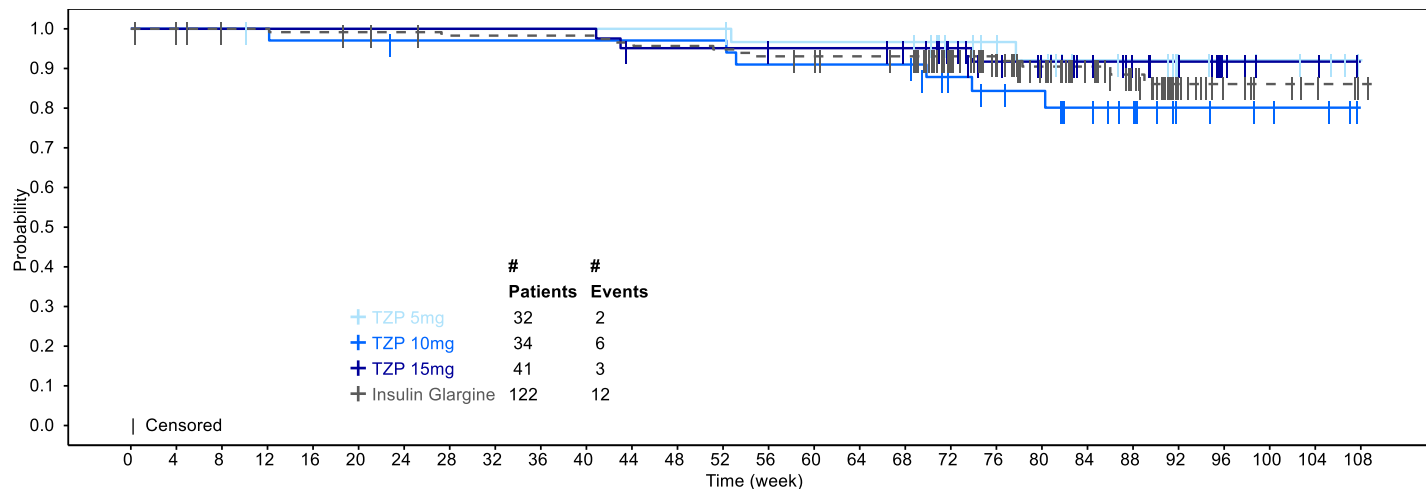
Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_tte_compkid_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

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

Kaplan-Meier plot of composite kidney endpoint by treatment from Baseline to end of study
 Data from RCT SURPASS-4
 (Safety Analysis Set - Population 1)
 - 4 treatment arms -

Page 1 of 1
 9:58 18NOV2022
 DDDM



	# At Risk																												
TZP 5mg	32	32	32	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	29	29	29	29	24	22	20	14	13	10	6	5	4	2		
TZP 10mg	34	34	34	34	33	33	32	32	32	32	32	32	32	30	30	30	30	26	21	20	16	13	7	5	4	3	1		
TZP 15mg	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	38	38	38	38	37	37	36	32	25	24	17	14	11	7	2	2	1
Insulin Glargine	122	121	119	118	117	116	115	113	113	113	113	111	110	109	107	106	104	103	89	78	62	50	42	21	12	7	5	3	

Abbreviations: TZP = Tirzepatide
 Composite kidney endpoint is composed of the following: instance of new macroalbuminuria, reduction in eGFR by $\geq 40\%$ compared to baseline, end-stage renal disease, renal death.
 End-stage renal disease is itself a composite endpoint and is comprised of: eGFR < 15 mL/min/1.73m², renal transplantation, initiation of chronic dialysis.
 Censoring occurs when no event has taken place for a subject prior to their safety follow-up visit, death from any other cause, or last known time they were alive.
 Details see Section 4.2.5.2.
 Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/f4_gba_km_compkid_pop1.R
 Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/f4_gba_km_compkid_pop1.docx
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.3.5: Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des EQ-5D VAS Scores ($\geq 7,0$) in Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
3:18 27MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Insulin Glargine Pat. mit Ereignis n/N (%)	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS						
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS EQ5D02-EQ VAS Score Improvement of ≥ 7 Points						
Overall						
	38/122 (31,15)	TZP 5mg 10/32 (31,25)	1,003 [0,563; 1,788] >,9999	1,005 [0,434; 2,327] >,9999	0,001 [-0,179; 0,181] >,9999	
	38/122 (31,15)	TZP 10mg 15/34 (44,12)	1,416 [0,893; 2,246] 0,2187	1,745 [0,802; 3,799] 0,2187	0,130 [-0,056; 0,316] 0,2187	
	38/122 (31,15)	TZP 15mg 18/41 (43,90)	1,409 [0,912; 2,178] 0,1829	1,730 [0,837; 3,576] 0,1829	0,128 [-0,045; 0,300] 0,1829	

Abbreviations: EQ-5D: The European Quality of Life - 5 dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus..

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

*a - Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95% KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_eq5d_i07_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_eq5d_i07_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des EQ-5D VAS Scores ($\geq 10,0$) in Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
3:18 27MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)			
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS EQ5D02-EQ VAS Score Improvement of ≥ 10 Points						
Overall						
	38/122 (31,15)	TZP 5mg	10/32 (31,25)	1,003 [0,563; 1,788] >,9999	1,005 [0,434; 2,327] >,9999	0,001 [-0,179; 0,181] >,9999
	38/122 (31,15)	TZP 10mg	15/34 (44,12)	1,416 [0,893; 2,246] 0,2187	1,745 [0,802; 3,799] 0,2187	0,130 [-0,056; 0,316] 0,2187
	38/122 (31,15)	TZP 15mg	18/41 (43,90)	1,409 [0,912; 2,178] 0,1829	1,730 [0,837; 3,576] 0,1829	0,128 [-0,045; 0,300] 0,1829

Abbreviations: EQ-5D: The European Quality of Life - 5 dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus..

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

*a - Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95% KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_eq5d_i10_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_eq5d_i10_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des EQ-5D VAS Scores ($\geq 15,0$) in Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
3:18 27MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)			
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D VAS EQ5D02-EQ VAS Score Improvement of ≥ 15 Points						
Overall						
	20/122 (16,39)	TZP 5mg	3/32 (9,38)	0,572 [0,181; 1,805] 0,4124	0,528 [0,146; 1,901] 0,4124	-0,070 [-0,191; 0,050] 0,4124
	20/122 (16,39)	TZP 10mg	8/34 (23,53)	1,435 [0,694; 2,968] 0,3247	1,569 [0,622; 3,962] 0,3247	0,071 [-0,086; 0,228] 0,3247
	20/122 (16,39)	TZP 15mg	13/41 (31,71)	1,934 [1,059; 3,531] 0,0438	2,368 [1,049; 5,344] 0,0438	0,153 [-0,004; 0,310] 0,0438

Abbreviations: EQ-5D: The European Quality of Life - 5 dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus..

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

*a - Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95% KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_eq5d_i15_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_eq5d_i15_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Page 1 of 2
08:11 21MAR2023
PDPM

	Insulin Glargine (N=122)			TZP arms (5mg: N=32 10mg: N=34 15mg: N=41)					
	N	Observed Mean at Baseline (SD)	n	ANCOVA-estimated mean change-from- baseline (SE)	Dose	N	Observed Mean at Baseline (SD)	n	ANCOVA-estimated mean change-from- baseline (SE)
Overall	119	73.98 (16.137)	110	2.892 (1.464)	5mg	32	77.28 (12.930)	30	2.628 (2.758)
					10mg	34	76.74 (17.226)	31	4.655 (2.719)
					15mg	41	75.98 (15.491)	39	5.309 (2.433)

Estimates are obtained using an ANCOVA model with last observation carried forward (LOCF).

For treatment differences, the model contained treatment, baseline HbA1c ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$ [≤ 69 , > 69 mmol/mol]) and EQ5D VAS at baseline as a covariate.

Abbreviations:

N = number of subjects in population (in column heading) or number of subjects with non-missing baseline value in specified treatment (in table body); n = number of subjects with non-missing value at post-baseline timepoint;
TZP = tirzepatide; EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error;
CI = Confidence Interval; CFB = Change of EQ5D-VAS Score from Baseline

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t4_gba_eq5d_ancova_pop1.sas
Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_eq5d_ancova_pop1.rtf
Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared/ads1_adeq5d5l.sas7bdat

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

Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Page 2 of 2
08:11 21MAR2023
PDPM

Comparison vs. Insulin Glargine				
	Dose	Difference in estimated mean change-from- baseline (95% CI)	p-value	Hedge's g (95% CI)
Overall	5mg	-0.26 (-6.41,5.88)	0.933	-0.02 (-0.42,0.39)
	10mg	1.76 (-4.37,7.89)	0.572	0.12 (-0.28,0.51)
	15mg	2.42 (-3.12,7.96)	0.391	0.16 (-0.21,0.52)

Estimates are obtained using an ANCOVA model with last observation carried forward (LOCF).

For treatment differences, the model contained treatment, baseline HbA1c (<=8.5%, >8.5% [<=69, >69 mmol/mol]) and EQ5D VAS at baseline as a covariate.

Abbreviations:

N = number of subjects in population (in column heading) or number of subjects with non-missing baseline value in specified treatment (in table body); n = number of subjects with non-missing value at post-baseline timepoint;
TZP = tirzepatide; EQ-5D = The European Quality of Life - 5 dimensions; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error;
CI = Confidence Interval; CFB = Change of EQ5D-VAS Score from Baseline

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t4_gba_eq5d_ancova_pop1.sas
Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_eq5d_ancova_pop1.rtf
Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared/adsl, adeq5d5l.sas7bdat

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

Anhang 4-H.3.6: Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des APPADL Scores ($\geq 15,0$) in Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
17:16 01APR2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - APPADL	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Transformed total score Improvement of ≥ 15 Points	6/32 (18,75)	4/34 (11,76)	7/41 (17,07)	16/122 (13,11)	1,430 [0,609; 3,357] 0,4052	1,529 [0,545; 4,290] 0,4052	0,056 [-0,092; 0,204] 0,4052

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - APPADL						
Transformed total score Improvement of ≥ 15 Points	0,897 [0,321; 2,507] >,9999	0,883 [0,275; 2,841] >,9999	-0,014 [-0,137; 0,110] >,9999	1,302 [0,576; 2,940] 0,6047	1,364 [0,518; 3,593] 0,6047	0,040 [-0,090; 0,169] 0,6047

Abbreviations: APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus..

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

*a - Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95% KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - N/A

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_appadl_i15_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_appadl_i15_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

**Ergebnisse für die Veränderung des APPADL Scores von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -**

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Insulin Glargine	
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS Mean (SE)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - APPADL								
APPADL Score	32 59.0 (21.73)	30 -0.02 (3.36)	34 64.0 (22.21)	31 -2.99 (3.32)	41 64.7 (21.73)	38 4.15 (3.01)	122 63.8 (21.74)	111 1.41 (1.78)

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg vs. Insulin Glargine	TZP 10mg vs. Insulin Glargine	TZP 15mg vs. Insulin Glargine
	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - APPADL			
APPADL Score	-1.43 [-8.92; 6.06] 0.7073 -0.077 [-0.480;0.327]	-4.40 [-11.87; 3.07] 0.2471 -0.235 [-0.635;0.164]	2.74 [-4.07; 9.56] 0.4284 0.147 [-0.222;0.515]

ANCOVA: Analysis of Covariance; APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; mITT: modified Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten mit Wert zu Baseline; Nx: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TZP: tirzepatide; vs.: versus
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels ANCOVA (LOCF) adjustiert für die Stratifizierungsvariablen bei Baseline. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_appadl_ancova_pop1.sas

Output Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_appadl_ancova_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared/adappadl.sas7bdat

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

Anhang 4-H.3.7: Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des IW-SP Scores ($\geq 15,0$) in Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
17:15 01APR2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - IW-SP	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Transformed total score Improvement of ≥ 15 Points	13/32 (40,63)	10/34 (29,41)	12/41 (29,27)	27/122 (22,13)	1,836 [1,075; 3,134] 0,0424	2,407 [1,055; 5,493] 0,0424	0,185 [0,000; 0,370] 0,0424

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - IW-SP						
Transformed total score Improvement of ≥ 15 Points	1,329 [0,716; 2,466] 0,3715	1,466 [0,625; 3,439] 0,3715	0,073 [-0,097; 0,243] 0,3715	1,322 [0,740; 2,364] 0,3990	1,456 [0,656; 3,231] 0,3990	0,071 [-0,086; 0,229] 0,3990

Abbreviations: IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus..

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch

*a - Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95% KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - N/A

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_iwsp_i15_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_iwsp_i15_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

**Ergebnisse für die Veränderung des IW-SP Scores von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -**

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Insulin Glargine	
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS Mean (SE)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - IW-SP								
IWSP Score	32 58.3 (29.25)	30 5.28 (3.61)	34 72.1 (25.86)	31 6.45 (3.52)	41 79.1 (21.82)	38 6.42 (3.24)	122 69.1 (28.86)	112 2.99 (1.88)

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg vs. Insulin Glargine	TZP 10mg vs. Insulin Glargine	TZP 15mg vs. Insulin Glargine
	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - IW-SP			
IWSP Score	2.30 [-5.71; 10.30] 0.5725 0.115 [-0.288;0.519]	3.47 [-4.47; 11.40] 0.3898 0.175 [-0.224;0.573]	3.43 [-3.88; 10.74] 0.3558 0.172 [-0.197;0.540]

ANCOVA: Analysis of Covariance; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; mITT: modified Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten mit Wert zu Baseline; Nx: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TZP: tirzepatide; vs.: versus
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels ANCOVA (LOCF) adjustiert für die Stratifizierungsvariablen bei Baseline. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_iwsp_ancova_pop1.sas

Output Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_iwsp_ancova_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared/adiwsp.sas7bdat

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

Anhang 4-H.3.8: Zufriedenheit mit der Diabetesbehandlung mittels DTSQ

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des DTSQc Scores ($\geq 2,7$) in Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
15:15 04APR2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - DTSQc	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Total score Improvement of >=2.7 Points	30/32 (93,75)	29/34 (85,29)	37/41 (90,24)	98/122 (80,33)	1,167 [1,030; 1,323] 0,1089	3,673 [0,820; 16,453] 0,1089	0,134 [0,025; 0,244] 0,1089

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Gesundheitsbezogene Lebensqualität - DTSQc						
Total score Improvement of >=2.7 Points	1,062 [0,900; 1,252] 0,6232	1,420 [0,498; 4,054] 0,6232	0,050 [-0,089; 0,188] 0,6232	1,123 [0,983; 1,284] 0,2300	2,265 [0,736; 6,971] 0,2300	0,099 [-0,016; 0,214] 0,2300

Abbreviations: DTSQc: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (change); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; VAS: Visual Analog Scale; vs.: versus..

Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

*a - Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels LOCF ersetzt. Aufgrund von Nichtkonvergenz der statistischen Modelle wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95% KI unadjustiert bestimmt. Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - N/A

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_dtsq_i2p7_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_dtsq_i2p7_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

**Ergebnisse für die Veränderung des DTSQ Scores von Baseline bis Woche 52
in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Full Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -**

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg		TZP 10mg		TZP 15mg		Insulin Glargine	
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline Nx LS Mean (SE)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - DTSQ								
DTSQ Score	32 27.7 (6.64)	30 14.77 (1.02)	34 26.6 (8.17)	31 14.32 (1.01)	41 28.8 (6.18)	39 13.87 (0.91)	120 26.1 (7.88)	111 12.67 (0.55)

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg vs. Insulin Glargine	TZP 10mg vs. Insulin Glargine	TZP 15mg vs. Insulin Glargine
	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]	MWD [95% KI] p-Wert ^a Hedges' g [95% KI]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - DTSQ			

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

	TZP 5mg vs. Insulin Glargine	TZP 10mg vs. Insulin Glargine	TZP 15mg vs. Insulin Glargine
Studie Zielgröße Endpunkt	MWD [95% KI] p-Wert^a Hedges' g [95% KI]	MWD [95% KI] p-Wert^a Hedges' g [95% KI]	MWD [95% KI] p-Wert^a Hedges' g [95% KI]
DTSQ Score	2.10 [-0.18; 4.38] 0.0710 0.366 [-0.039;0.772]	1.65 [-0.63; 3.92] 0.1559 0.287 [-0.113;0.686]	1.20 [-0.89; 3.28] 0.2585 0.208 [-0.157;0.574]

ANCOVA: Analysis of Covariance; DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; mITT: modified Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten mit Wert zu Baseline; Nx: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TZP: tirzepatide; vs.: versus
a: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels ANCOVA (LOCF) adjustiert für die Stratifizierungsvariablen bei Baseline. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.
Die Analyse berücksichtigt auch Daten nach Rescue oder Behandlungsabbruch.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_dtsq_ancova_pop1.sas

Output Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_dtsq_ancova_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared/addtsq.sas7bdat

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

Anhang 4-H.3.9: Jegliche unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil a: UE (Gesamtrate) - 4 Behandlungsarme

Seite 1 von 1
3:18 27MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ADVERSE EVENTS						
Overall						
	76/122 (62,30)	TZP 5mg	20/32 (62,50)	1,003 [0,742; 1,357] >,9999	1,009 [0,452; 2,254] >,9999	0,002 [-0,186; 0,191] >,9999
	76/122 (62,30)	TZP 10mg	21/34 (61,76)	0,991 [0,736; 1,336] >,9999	0,978 [0,447; 2,138] >,9999	-0,005 [-0,190; 0,179] >,9999
	76/122 (62,30)	TZP 15mg	33/41 (80,49)	1,292 [1,053; 1,585] 0,0358	2,497 [1,062; 5,869] 0,0358	0,182 [0,033; 0,331] 0,0358

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_ae_any_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_ae_any_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil b: UE (nach Schweregrad) - 4 Behandlungsarme

Seite 1 von 2
7:24 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen						
MILD						
Overall	35/122 (28,69)	TZP 5mg 13/32 (40,63)	1,416 [0,856; 2,343] 0,2047	1,701 [0,759; 3,812] 0,2047	0,119 [-0,069; 0,308] 0,2047	
		TZP 10mg 5/34 (14,71)	0,513 [0,218; 1,207] 0,1219	0,429 [0,153; 1,197] 0,1219	-0,140 [-0,283; 0,004] 0,1219	
		TZP 15mg 13/41 (31,71)	1,105 [0,651; 1,876] 0,6974	1,154 [0,537; 2,482] 0,6974	0,030 [-0,133; 0,194] 0,6974	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen						
MODERATE						
Overall	26/122 (21,31)	TZP 5mg 4/32 (12,50)	0,587 [0,221; 1,560] 0,3237	0,527 [0,170; 1,639] 0,3237	-0,088 [-0,224; 0,048] 0,3237	
		TZP 10mg 11/34 (32,35)	1,518 [0,838; 2,749] 0,2532	1,766 [0,763; 4,087] 0,2532	0,110 [-0,063; 0,284] 0,2532	
		TZP 15mg 11/41 (26,83)	1,259 [0,684; 2,316] 0,5194	1,354 [0,599; 3,060] 0,5194	0,055 [-0,099; 0,209] 0,5194	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen						
SEVERE						

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

Overall	15/122 (12,30)	TZP 5mg	3/32 (9,38)	0,763 [0,235; 2,474] 0,7669	0,738 [0,200; 2,723] 0,7669	-0,029 [-0,146; 0,087] 0,7669
		TZP 10mg	5/34 (14,71)	1,196 [0,468; 3,056] 0,7725	1,230 [0,413; 3,666] 0,7725	0,024 [-0,108; 0,157] 0,7725

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil b: UE (nach Schweregrad) - 4 Behandlungsarme

Seite 2 von 2
7:24 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Comparison vs Insulin Glargine				
		Non-comparator arms		RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)			
		TZP 15mg	9/41 (21,95)	1,785 [0,846; 3,768] 0,1355	2,006 [0,803; 5,014] 0,1355	0,097 [-0,043; 0,236] 0,1355

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_ae_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_ae_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil c: SUE (Gesamtrate) - 4 Behandlungsarme

Seite 1 von 1
3:18 27MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ADVERSE EVENTS						
Overall						
	19/122 (15,57)	TZP 5mg	3/32 (9,38)	0,602 [0,190; 1,908] 0,5706	0,561 [0,155; 2,028] 0,5706	-0,062 [-0,182; 0,058] 0,5706
	19/122 (15,57)	TZP 10mg	6/34 (17,65)	1,133 [0,491; 2,613] 0,7934	1,162 [0,424; 3,184] 0,7934	0,021 [-0,123; 0,164] 0,7934
	19/122 (15,57)	TZP 15mg	9/41 (21,95)	1,409 [0,693; 2,866] 0,3475	1,525 [0,628; 3,701] 0,3475	0,064 [-0,078; 0,206] 0,3475

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_sae_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_sae_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
Teil d: Therapieabbruch aufgrund von UE - 4 Behandlungsarme

Seite 1 von 1
3:18 27MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE ADVERSE EVENTS						
Overall						
	7/122 (5,74)	TZP 5mg	1/32 (3,13)	0,545 [0,069; 4,268] >,9999	0,530 [0,063; 4,471] >,9999	-0,026 [-0,099; 0,047] >,9999
	7/122 (5,74)	TZP 10mg	1/34 (2,94)	0,513 [0,065; 4,024] >,9999	0,498 [0,059; 4,192] >,9999	-0,028 [-0,098; 0,042] >,9999
	7/122 (5,74)	TZP 15mg	5/41 (12,20)	2,125 [0,713; 6,333] 0,1793	2,282 [0,682; 7,630] 0,1793	0,065 [-0,044; 0,173] 0,1793

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_dae_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_dae_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

Anhang 4-H.3.10: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anhang 4-H.3.10.1: Schwere Hypoglykämien

Keine Ereignisse (siehe Tabelle 4-67).

Anhang 4-H.3.10.2: Nächtliche schwere Hypoglykämien

Keine Ereignisse (siehe Tabelle 4-67).

Anhang 4-H.3.10.3: Schwere anhaltende Hyperglykämie

Keine Ereignisse (siehe Tabelle 4-67).

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

Anhang 4-H.3.10.4: Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht-schweren, symptomatischen Hypoglykämien (<54 mg/dL) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
2:15 27MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Hypoglykämien						
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Hypoglykämien HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	16/122 (13,11)	TZP 5mg	1/32 (3,13)	0,238 [0,033; 1,730] 0,2002	0,214 [0,027; 1,676] 0,2002	-0,100 [-0,185; -0,015] 0,2002
	16/122 (13,11)	TZP 10mg	0/34 (0,00)	0,108 [0,007; 1,748] 0,0237	0,094 [0,005; 1,600] 0,0237	-0,131 [-0,191; -0,071] 0,0237
	16/122 (13,11)	TZP 15mg	1/41 (2,44)	0,186 [0,025; 1,359] 0,0738	0,166 [0,021; 1,290] 0,0738	-0,107 [-0,183; -0,030] 0,0738

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

Abbreviations: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; vs.: versus..

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_hypo_nslt54_rr_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_hypo_nslt54_rr_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose <54 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 1 of 10
14:04 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Rate per Year		Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
	N	n (%)	p-value *a		Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year			
Baseline									
TZP 5mg	32	0 (0.00)	-	0	1.01	0.00	-	-	-
TZP 10mg	34	0 (0.00)	-	0	1.12	0.00	-	-	-
TZP 15mg	41	0 (0.00)	-	0	1.39	0.00	-	-	-
Insulin Glargine	122	0 (0.00)		0	4.04	0.00	-		
Total	229	0 (0.00)		0	7.56	0.00			
0<=wk<=4									
TZP 5mg	32	1 (3.13)	0.033	1	2.54	0.39	0.39 (0.000)	-	-
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.154	0	2.70	0.00	0.00 (0.000)	-	-
TZP 15mg	41	0 (0.00)	0.480	0	3.26	0.00	0.00 (0.000)	-	-
Insulin Glargine	122	0 (0.00)		0	9.53	0.00	0.00 (0.000)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose <54 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 2 of 10
14:04 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
4<wk<=8									
TZP 5mg	32	0 (0.00)	-	0	2.45	0.00	-	-	-
TZP 10mg	34	0 (0.00)	-	0	2.61	0.00	-	-	-
TZP 15mg	41	0 (0.00)	-	0	3.14	0.00	-	-	-
Insulin Glargine	119	0 (0.00)	-	0	9.05	0.00	-	-	-
8<wk<=12									
TZP 5mg	32	0 (0.00)	0.750	0	2.38	0.00	0.04 (0.014)	0.13 (0.04,0.48)	0.002
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.828	0	2.61	0.00	0.03 (0.007)	0.10 (0.03,0.32)	<.001
TZP 15mg	41	0 (0.00)	0.492	0	3.14	0.00	0.06 (0.016)	0.20 (0.06,0.65)	0.008
Insulin Glargine	118	2 (1.69)	-	2	9.05	0.22	0.28 (0.146)	-	-

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose <54 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 3 of 10
14:04 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
12<wk<=16									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.712	0	2.30	0.00	1.36 (0.249)	0.93 (0.60,1.45)	0.759
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.579	0	2.61	0.00	1.36 (0.234)	0.93 (0.61,1.43)	0.750
TZP 15mg	41	0 (0.00)	0.449	0	3.14	0.00	1.37 (0.214)	0.94 (0.63,1.40)	0.753
Insulin Glargine	117	2 (1.71)		2	8.97	0.22	1.46 (0.191)		
16<wk<=20									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	-	0	2.30	0.00	-	-	-
TZP 10mg	33	0 (0.00)	-	0	2.53	0.00	-	-	-
TZP 15mg	40	0 (0.00)	-	0	3.07	0.00	-	-	-
Insulin Glargine	117	0 (0.00)		0	8.97	0.00	-		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose <54 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 4 of 10
14:04 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
20<wk<=24									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.949	0	2.30	0.00	0.01 (0.005)	0.03 (0.00,0.19)	<.001
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.721	0	2.53	0.00	0.01 (0.006)	0.05 (0.01,0.24)	<.001
TZP 15mg	40	0 (0.00)	0.629	0	3.07	0.00	0.03 (0.014)	0.11 (0.02,0.56)	0.008
Insulin Glargine	117	2 (1.71)		2	8.92	0.22	0.23 (0.137)		
24<wk<=32									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.924	0	4.60	0.00	0.07 (0.013)	0.50 (0.11,2.23)	0.366
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.831	0	5.06	0.00	0.06 (0.011)	0.45 (0.10,1.99)	0.294
TZP 15mg	40	0 (0.00)	0.288	0	6.13	0.00	0.09 (0.017)	0.70 (0.16,3.09)	0.641
Insulin Glargine	115	3 (2.61)		3	17.57	0.17	0.13 (0.095)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose <54 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 5 of 10
14:04 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
32<wk<=40									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.762	0	4.60	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.973	0	5.06	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	40	0 (0.00)	0.825	0	6.13	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
Insulin Glargine	114	2 (1.75)		3	17.41	0.17	0.17 (0.120)		
40<wk<=52									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.641	0	6.90	0.00	-	-	-
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.543	0	7.59	0.00	-	-	-
TZP 15mg	40	0 (0.00)	0.797	0	9.20	0.00	-	-	-
Insulin Glargine	113	2 (1.77)		2	25.99	0.08	-		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose <54 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 6 of 10
14:04 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
52<wk<=78									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.249	0	14.95	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.291	0	16.27	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	39	1 (2.56)	0.379	1	18.41	0.05	0.06 (0.061)	0.24 (0.03,1.97)	0.186
Insulin Glargine	113	8 (7.08)		14	55.15	0.25	0.26 (0.098)		
>78 Weeks									
TZP 5mg	16	0 (0.00)	0.901	0	4.44	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 10mg	18	0 (0.00)	0.984	0	3.93	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	21	0 (0.00)	0.580	0	4.11	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
Insulin Glargine	57	1 (1.75)		2	11.30	0.18	0.20 (0.094)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose <54 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 7 of 10
14:04 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
0<=wk<=52									
TZP 5mg	32	1 (3.13)	0.746	1	30.37	0.03	0.03 (0.033)	0.25 (0.03,1.89)	0.181
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.184	0	33.42	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	41	0 (0.00)	0.084	0	40.81	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
Insulin Glargine	122	10 (8.20)		14	115.61	0.12	0.12 (0.059)		
0<=wk<=104									
TZP 5mg	32	1 (3.13)	0.329	1	48.07	0.02	0.02 (0.023)	0.13 (0.02,1.00)	0.050
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.080	0	51.49	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	41	0 (0.00)	0.036	0	60.83	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
Insulin Glargine	122	16 (13.11)		30	174.34	0.17	0.18 (0.067)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose <54 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 8 of 10
14:04 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
Safety Follow-Up									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.736	0	2.20	0.00	0.55 (0.100)	1.00 (0.56,1.79)	0.991
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.821	0	2.55	0.00	0.52 (0.091)	0.95 (0.54,1.67)	0.869
TZP 15mg	36	1 (2.78)	0.321	1	2.77	0.36	0.59 (0.357)	1.08 (0.30,3.87)	0.903
Insulin Glargine	107	1 (0.93)		1	8.32	0.12	0.54 (0.124)		
Post Baseline (On Treatment)									
TZP 5mg	32	1 (3.13)	0.329	1	48.23	0.02	0.02 (0.023)	0.12 (0.02,0.93)	0.043
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.080	0	50.53	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	41	0 (0.00)	0.036	0	58.29	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
Insulin Glargine	122	16 (13.11)		30	167.72	0.18	0.18 (0.067)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose <54 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 9 of 10
14:04 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Rate per Year		Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
	N	n (%)	p-value *a		Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year			
Post Baseline (Including Safety FU)									
TZP 5mg	32	1 (3.13)	0.338	1	51.09	0.02	0.02 (0.024)	0.13 (0.02,0.99)	0.049
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.090	0	54.19	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	41	1 (2.44)	0.068	1	64.68	0.02	0.02 (0.018)	0.10 (0.01,0.78)	0.028
Insulin Glargine	122	16 (13.11)		31	184.24	0.17	0.17 (0.055)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose <54 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 10 of 10
14:04 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose < 54 mg/dL

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.

Note 2: Insulin Glargine was used as the control group.

Note 3: Relative Rate calculated based on Group Mean. Group Mean is estimated by first taking the inverse link function on individual patient covariates, then averaging over all patients.

Note 4: Hypoglycemic events occurring within a 1-hour period are considered to be a single event.

Note 5: For patients without blood glucose level, they are removed from summary unless hypoglycemic events are severe.

*a - Logistic regression model for baseline comparisons between treatment and control group: Incidence = Treatment.

Logistic regression model for post-baseline comparisons between treatment and control group: Incidence = Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Pooled Country + Baseline SGLT-2i use Flag (Yes, No) + Treatment.

*b - Negative binomial model for baseline comparisons between treatment and control group: Number of episodes = Treatment, with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.

*c - Negative binomial model for post-baseline comparisons between treatment and control group: Number of episodes = Baseline HbA1c Group (<=8.5%, >8.5%) + Pooled Country + Baseline SGLT-2i use Flag (Yes, No) + Treatment, with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.

Aggregated rate is equal to the number of episodes divided by total exposure.

Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_ammog/programs/stat/tfl/t4_gba_hypo_nslt54_vis_pop1.sas

Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_ammog/output/shared/t4_gba_hypo_nslt54_vis_pop1.rtf

Data Set Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_ammog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nicht-schweren, symptomatischen Hypoglykämien (<70 mg/dL) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
2:15 27MAR2023
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Hypoglykämien						
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Hypoglykämien HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	40/122 (32,79)	TZP 5mg	2/32 (6,25)	0,191 [0,049; 0,747] 0,0017	0,137 [0,031; 0,601] 0,0017	-0,265 [-0,384; -0,147] 0,0017
	40/122 (32,79)	TZP 10mg	0/34 (0,00)	0,044 [0,003; 0,695] <,0001	0,030 [0,002; 0,494] <,0001	-0,328 [-0,411; -0,245] <,0001
	40/122 (32,79)	TZP 15mg	4/41 (9,76)	0,298 [0,113; 0,781] 0,0040	0,222 [0,074; 0,665] 0,0040	-0,230 [-0,354; -0,107] 0,0040

Abbreviations: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; vs.: versus..

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_hypo_nsle70_rr_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_hypo_nsle70_rr_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose ≤ 70 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 1 of 10
14:16 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose ≤ 70 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Rate per Year		Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
	N	n (%)	p-value *a		Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year			
Baseline									
TZP 5mg	32	0 (0.00)	-	0	1.01	0.00	-	-	-
TZP 10mg	34	0 (0.00)	-	0	1.12	0.00	-	-	-
TZP 15mg	41	0 (0.00)	-	0	1.39	0.00	-	-	-
Insulin Glargine	122	0 (0.00)		0	4.04	0.00	-		
Total	229	0 (0.00)		0	7.56	0.00			
0<=wk<=4									
TZP 5mg	32	1 (3.13)	0.335	1	2.54	0.39	-	-	-
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.646	0	2.70	0.00	-	-	-
TZP 15mg	41	0 (0.00)	0.396	0	3.26	0.00	-	-	-
Insulin Glargine	122	3 (2.46)		3	9.53	0.31	-		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose ≤ 70 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 2 of 10
14:16 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose ≤ 70 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
4<wk<=8									
TZP 5mg	32	1 (3.13)	0.850	1	2.45	0.41	1.51 (0.476)	0.87 (0.42,1.79)	0.701
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.231	0	2.61	0.00	1.19 (0.249)	0.68 (0.39,1.20)	0.183
TZP 15mg	41	0 (0.00)	0.369	0	3.14	0.00	1.14 (0.200)	0.65 (0.39,1.10)	0.108
Insulin Glargine	119	4 (3.36)		6	9.05	0.66	1.75 (0.346)		
8<wk<=12									
TZP 5mg	32	0 (0.00)	0.262	0	2.38	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.260	0	2.61	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	41	1 (2.44)	0.598	1	3.14	0.32	0.37 (0.320)	0.46 (0.05,4.42)	0.498
Insulin Glargine	118	5 (4.24)		8	9.05	0.88	0.82 (0.615)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose ≤ 70 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 3 of 10
14:16 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose ≤ 70 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
12<wk<=16									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.245	0	2.30	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.214	0	2.61	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	41	1 (2.44)	0.330	2	3.14	0.64	0.60 (0.580)	0.56 (0.08,4.20)	0.576
Insulin Glargine	117	7 (5.98)		9	8.97	1.00	1.06 (0.388)		
16<wk<=20									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.530	0	2.30	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.611	0	2.53	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	40	0 (0.00)	0.269	0	3.07	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
Insulin Glargine	117	4 (3.42)		8	8.97	0.89	0.84 (0.412)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose ≤ 70 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 4 of 10
14:16 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose ≤ 70 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		p-value *b*c
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	
20<wk<=24									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.525	0	2.30	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.576	0	2.53	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	40	0 (0.00)	0.216	0	3.07	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
Insulin Glargine	117	5 (4.27)		7	8.92	0.79	0.78 (0.337)		
24<wk<=32									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.083	0	4.60	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.037	0	5.06	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	40	0 (0.00)	0.023	0	6.13	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
Insulin Glargine	115	20 (17.39)		37	17.57	2.11	2.12 (0.531)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose ≤ 70 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 5 of 10
14:16 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose ≤ 70 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		p-value *b*c
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	
32<wk<=40									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.181	0	4.60	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.153	0	5.06	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	40	1 (2.50)	0.164	1	6.13	0.16	0.10 (0.104)	0.05 (0.01,0.28)	<.001
Insulin Glargine	114	10 (8.77)		30	17.41	1.72	2.24 (0.754)		
40<wk<=52									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.133	0	6.90	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.073	0	7.59	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	40	1 (2.50)	0.190	1	9.20	0.11	0.06 (0.048)	0.03 (0.01,0.15)	<.001
Insulin Glargine	113	9 (7.96)		35	25.99	1.35	2.16 (0.896)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose ≤ 70 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 6 of 10
14:16 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose ≤ 70 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
52<wk<=78									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.089	0	14.95	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.039	0	16.27	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	39	1 (2.56)	0.026	2	18.41	0.11	0.10 (0.096)	0.06 (0.01,0.38)	0.003
Insulin Glargine	113	21 (18.58)		93	55.15	1.69	1.72 (0.482)		
>78 Weeks									
TZP 5mg	16	0 (0.00)	0.698	0	4.44	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 10mg	18	0 (0.00)	0.466	0	3.93	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	21	0 (0.00)	0.283	0	4.11	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
Insulin Glargine	57	3 (5.26)		11	11.30	0.97	1.59 (1.083)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose ≤ 70 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 7 of 10
14:16 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose ≤ 70 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
0 \leq wk \leq 52									
TZP 5mg	32	2 (6.25)	0.038	2	30.37	0.07	0.10 (0.063)	0.08 (0.02,0.43)	0.003
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.012	0	33.42	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	41	3 (7.32)	0.030	5	40.81	0.12	0.12 (0.069)	0.10 (0.02,0.38)	<.001
Insulin Glargine	122	32 (26.23)		143	115.61	1.24	1.22 (0.540)		
0 \leq wk \leq 104									
TZP 5mg	32	2 (6.25)	0.017	2	48.07	0.04	0.07 (0.044)	0.05 (0.01,0.27)	<.001
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.006	0	51.49	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	41	3 (7.32)	0.006	5	60.83	0.08	0.08 (0.049)	0.06 (0.02,0.25)	<.001
Insulin Glargine	122	40 (32.79)		246	174.34	1.41	1.34 (0.578)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose ≤ 70 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 8 of 10
14:16 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose ≤ 70 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence			Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		
	N	n (%)	p-value *a				Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	p-value *b*c
Safety Follow-Up									
TZP 5mg	30	0 (0.00)	0.410	0	2.20	0.00	1.43 (0.272)	0.81 (0.50,1.31)	0.389
TZP 10mg	33	0 (0.00)	0.319	0	2.55	0.00	1.35 (0.245)	0.77 (0.49,1.22)	0.265
TZP 15mg	36	1 (2.78)	0.751	2	2.77	0.72	1.99 (0.726)	1.13 (0.52,2.45)	0.752
Insulin Glargine	107	4 (3.74)		4	8.32	0.48	1.76 (0.263)		
Post Baseline (On Treatment)									
TZP 5mg	32	2 (6.25)	0.017	2	48.23	0.04	0.07 (0.043)	0.05 (0.01,0.26)	<.001
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.006	0	50.53	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	41	3 (7.32)	0.006	5	58.29	0.09	0.09 (0.052)	0.06 (0.02,0.26)	<.001
Insulin Glargine	122	40 (32.79)		247	167.72	1.47	1.35 (0.589)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose ≤ 70 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 9 of 10
14:16 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose ≤ 70 mg/dL

Time Point Treatment	Incidence		p-value *a	Number of Episodes	Total Exposure Years	Aggregated Rate per Year	Rate per Year		p-value *b*c
	N	n (%)					Group Mean (SE) *b*c	Relative Rate (Treatment/Control) (95% CI) *b*c	
Post Baseline (Including Safety FU)									
TZP 5mg	32	2 (6.25)	0.018	2	51.09	0.04	0.06 (0.040)	0.05 (0.01,0.26)	<.001
TZP 10mg	34	0 (0.00)	0.007	0	54.19	0.00	0.00 (0.000)	0.00 (0.00,0.00)	<.001
TZP 15mg	41	4 (9.76)	0.014	7	64.68	0.11	0.12 (0.064)	0.10 (0.03,0.32)	<.001
Insulin Glargine	122	40 (32.79)		250	184.24	1.36	1.25 (0.485)		

Abbreviations: - = not calculable; CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c; N = number of subjects in the population with baseline and post-baseline value at the specified time point; n = number of subjects with hypoglycemia; SE = standard error; SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TZP = tirzepatide.

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

Summary and Analysis of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia Incidence and Rate with Blood Glucose ≤ 70 mg/dL
Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set - Population 1 (4 treatment arms)
I8F-MC-GPGM

Page 10 of 10
14:16 28APR2022
PDPM

Variable Analyzed: Documented Symptomatic Hypoglycemia with Glucose ≤ 70 mg/dL

Note 1: Only subjects with non-missing baseline value and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.

Note 2: Insulin Glargine was used as the control group.

Note 3: Relative Rate calculated based on Group Mean. Group Mean is estimated by first taking the inverse link function on individual patient covariates, then averaging over all patients.

Note 4: Hypoglycemic events occurring within a 1-hour period are considered to be a single event.

Note 5: For patients without blood glucose level, they are removed from summary unless hypoglycemic events are severe.

*a - Logistic regression model for baseline comparisons between treatment and control group: Incidence = Treatment.

Logistic regression model for post-baseline comparisons between treatment and control group: Incidence = Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$) + Pooled Country + Baseline SGLT-2i use Flag (Yes, No) + Treatment.

*b - Negative binomial model for baseline comparisons between treatment and control group: Number of episodes = Treatment, with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.

*c - Negative binomial model for post-baseline comparisons between treatment and control group: Number of episodes = Baseline HbA1c Group ($\leq 8.5\%$, $> 8.5\%$) + Pooled Country + Baseline SGLT-2i use Flag (Yes, No) + Treatment, with log (exposure in days/365.25) as an offset variable.

Aggregated rate is equal to the number of episodes divided by total exposure.

Program Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_hypo_nsle70_vis_pop1.sas

Output Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_hypo_nsle70_vis_pop1.rtf

Data Set Execution Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.3.10.5: Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit nächtlichen nicht-schweren, symptomatischen Hypoglykämien (<54 mg/dL) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up in RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)

Seite 1 von 1
2:15 27MAR2023

PDFM

- 4 Behandlungsarme -

Studie Zielgröße Endpunkt	Insulin Glargine	Tirzepatide arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Hypoglykämien						
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Hypoglykämien HYPOGLYCAEMIA						
Overall						
	10/122 (8,20)	TZP 5mg	1/32 (3,13)	0,381 [0,051; 2,869] 0,4610	0,361 [0,045; 2,932] 0,4610	-0,051 [-0,128; 0,027] 0,4610
	10/122 (8,20)	TZP 10mg	0/34 (0,00)	0,169 [0,010; 2,813] 0,1193	0,155 [0,009; 2,718] 0,1193	-0,082 [-0,131; -0,033] 0,1193
	10/122 (8,20)	TZP 15mg	0/41 (0,00)	0,141 [0,008; 2,347] 0,0671	0,129 [0,007; 2,252] 0,0671	-0,082 [-0,131; -0,033] 0,0671

Abbreviations: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-treat; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP: tirzepatide; vs.: versus..

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

```
Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_hypo_nocns_rr_pop1.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_hypo_nocns_rr_pop1.rtf  
Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared
```

Anhang 4-H.3.10.6: Pankreatitis

Keine Ereignisse (siehe Tabelle 4-67).

Anhang 4-H.3.10.7: Schilddrüsenneoplasien und C-Zell-Hyperplasie

Keine Ereignisse (siehe Tabelle 4-67).

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

Anhang 4-H.3.10.8: Malignitäten

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Malignancies (jeglicher Schweregrad)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
13:26 28APR2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Malignancies	0/32 (0,00)	0/34 (0,00)	2/41 (4,88)	4/122 (3,28)	0,419 [0,023; 7,581] 0,5807	0,405 [0,021; 7,720] 0,5807	-0,033 [-0,064; -0,001] 0,5807

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Malignancies	0,395 [0,022; 7,150] 0,5771	0,382 [0,020; 7,264] 0,5771	-0,033 [-0,064; -0,001] 0,5771	1,488 [0,283; 7,826] 0,6419	1,513 [0,267; 8,581] 0,6419	0,016 [-0,057; 0,089] 0,6419

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_malig_any_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_malig_any_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Malignancies (nach Schweregrad 3-Kategorie)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
7:20 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Comparison vs Insulin Glargine				
		Non-comparator arms		RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)			
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MILD						
Overall	1/122 (0,82)	TZP 5mg	0/32 (0,00)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 10mg	0/34 (0,00)	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 15mg	0/41 (0,00)	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse SEVERE						
Overall	3/122 (2,46)	TZP 5mg	0/32 (0,00)	0,538 [0,029; 10,164] >,9999	0,525 [0,026; 10,429] >,9999	-0,025 [-0,052; 0,003] >,9999
		TZP 10mg	0/34 (0,00)	0,507 [0,027; 9,585] >,9999	0,495 [0,025; 9,813] >,9999	-0,025 [-0,052; 0,003] >,9999
		TZP 15mg	2/41 (4,88)	1,984 [0,343; 11,460] 0,6004	2,034 [0,328; 12,622] 0,6004	0,024 [-0,047; 0,096] 0,6004

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aes_i_malig_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aes_i_malig_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Malignancies (schwerwiegend)
 über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
 aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 - 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
 15:03 05APR2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Malignancies	0/32 (0,00)	0/34 (0,00)	2/41 (4,88)	4/122 (3,28)	0,419 [0,023; 7,581] 0,5807	0,405 [0,021; 7,720] 0,5807	-0,033 [-0,064; -0,001] 0,5807

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Malignancies	0,395 [0,022; 7,150] 0,5771	0,382 [0,020; 7,264] 0,5771	-0,033 [-0,064; -0,001] 0,5771	1,488 [0,283; 7,826] 0,6419	1,513 [0,267; 8,581] 0,6419	0,016 [-0,057; 0,089] 0,6419

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_malig_sae_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_malig_sae_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.3.10.9: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Summary of Composite MACE-4, its component, and All Cause Death (Investigator Reported and CEC Confirmed)
 mITT - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM

Page 1 of 1
 12AUG22 11:06
 TDTM

	TZP 5mg N=32 n(%) *a	TZP 10mg N=34 n(%) *a	TZP 15mg N=41 n(%) *a	TZP combined N=107 n(%)	Insulin Glargine N=122 n(%)	HR (95% CI) *a	p-value*b
Reported by Investigator							
MACE-4	1 (3.1)	2 (5.9)	2 (4.9)	5 (4.7)	6 (4.9)	0.91 (0.28, 2.99)	0.881
Death Due to CV Cause	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.9)	2 (1.6)	0.55 (0.05, 6.07)	0.626
MI	1 (3.1)	2 (5.9)	2 (4.9)	5 (4.7)	2 (1.6)	2.76 (0.53, 14.21)	0.225
Hospitalization for Unstable Angina	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.6)	0.55 (0.05, 6.09)	0.628
Stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	NE
All Cause Death	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (2.8)	4 (3.3)	0.83 (0.18, 3.69)	0.803
Confirmed by Clinical Endpoint Committee							
MACE-4	1 (3.1)	2 (5.9)	2 (4.9)	5 (4.7)	6 (4.9)	0.92 (0.28, 3.00)	0.886
Death Due to CV Cause	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.9)	2 (1.6)	0.55 (0.05, 6.07)	0.626
MI	1 (3.1)	2 (5.9)	1 (2.4)	4 (3.7)	3 (2.5)	1.47 (0.33, 6.55)	0.617
Hospitalization for Unstable Angina	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	NE	NE
Stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	NE
All Cause Death	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (2.8)	4 (3.3)	0.83 (0.18, 3.69)	0.803

Abbreviations: CV = cardiovascular; MACE = major adverse cardiovascular events; MI = myocardial infarction;
 N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; NE = not evaluated due to insufficient data; TZP = Tirzepatide.

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

Note 1: MACE-4 includes : deaths due to cardiovascular cause, myocardial infarction, hospitalization for unstable angina and stroke.

Note 2: Hazard ratio, 95% CI and p-values are outputted only when there is at least one event in both treatment groups.

Note 3: Deaths with an undetermined cause are included in death due to CV cause for analysis purposes.

*a - Hazard ratio, and two-sided 95% CI for comparing combined tirzepatide arm versus Insulin Glargine from Cox Proportional Hazards model.

*b - P-value is from a Cox Proportional Hazards model: response = combined tirzepatide arm. When the total number of outcomes is < 10, Fisher's Exact Test is used to compare treatment groups, and Hazard Ratio is not calculated.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d\surpass4_amnog/final/programs/stat/tfl/t_gba_smmace11_pop1.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d\surpass4_amnog/final/output/shared/t_gba_smmace11_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d\surpass4_amnog/final/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

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

Summary of Composite MACE , its component, and All Cause Death (Investigator Reported and CEC Confirmed)
 mITT - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM

Page 1 of 1
 23JUN22 10:10
 TDTM

	TZP 5mg N=32 n(%) *a	TZP 10mg N=34 n(%) *a	TZP 15mg N=41 n(%) *a	TZP combined N=107 n(%)	Insulin Glargine N=122 n(%)	HR (95% CI) *a	p-value *b

Reported by Investigator							
MACE	2 (6.3)	2 (5.9)	2 (4.9)	6 (5.6)	7 (5.7)	0.94 (0.32, 2.80)	0.915
Death Due to CV Cause	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.9)	2 (1.6)	0.55 (0.05, 6.07)	0.626
MI	1 (3.1)	2 (5.9)	2 (4.9)	5 (4.7)	2 (1.6)	2.76 (0.53, 14.21)	0.225
Hospitalization for Unstable Angina	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.6)	0.55 (0.05, 6.09)	0.628
Hospitalization for Heart Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	NE	NE
Coronary Interventions	2 (6.3)	2 (5.9)	1 (2.4)	5 (4.7)	4 (3.3)	1.39 (0.37, 5.16)	0.626
CABG	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.4)	2 (1.9)	2 (1.6)	1.10 (0.16, 7.83)	0.922
PCI	2 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.8)	2 (1.6)	1.68 (0.28, 10.08)	0.568
Cerebrovascular Events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	NE
Stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	NE
TIA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	NE
All Cause Death	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (2.8)	4 (3.3)	0.83 (0.18, 3.69)	0.803

Abbreviations: CV = cardiovascular; MACE = major adverse cardiovascular events; MI = myocardial infarction;
 N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; NE = not evaluated due to insufficient data; TZP = Tirzepatide.

Note 1: MACE-4 includes : deaths due to cardiovascular cause, myocardial infarction, hospitalization for unstable angina and stroke.

Note 2: Hazard ratio, 95% CI and p-values are outputted only when there is at least one event in both treatment groups.

Note 3: Deaths with an undetermined cause are included in death due to CV cause for analysis purposes.

*a - Hazard ratio, and two-sided 95% CI for comparing combined tirzepatide arm versus Insulin Glargine from Cox Proportional Hazards model.

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

*b - P-value is from a Cox Proportional Hazards model: response = combined tirzepatide arm.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d\surpass4_amnog/final/programs/stat/tf1/t_gba_smmace12_pop1.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d\surpass4_amnog/final/output/shared/t_gba_smmace12_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d\surpass4_amnog/final/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

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

Summary of Composite MACE , its component, and All Cause Death (Investigator Reported and CEC Confirmed)
 mITT - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM

Page 1 of 1
 23JUN22 10:10
 TDTM

	TZP 5mg N=32 n(%) *a	TZP 10mg N=34 n(%) *a	TZP 15mg N=41 n(%) *a	TZP combined N=107 n(%)	Insulin Glargine N=122 n(%)	HR (95% CI)*a	p-value*b

Confirmed by Clinical Endpoint Committee							
MACE	2 (6.3)	2 (5.9)	2 (4.9)	6 (5.6)	6 (4.9)	1.11 (0.36, 3.43)	0.861
Death Due to CV Cause	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.9)	2 (1.6)	0.55 (0.05, 6.07)	0.626
MI	1 (3.1)	2 (5.9)	1 (2.4)	4 (3.7)	3 (2.5)	1.47 (0.33, 6.55)	0.617
Hospitalization for Unstable Angina	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	NE	NE
Hospitalization for Heart Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	NE
Coronary Interventions	2 (6.3)	2 (5.9)	1 (2.4)	5 (4.7)	4 (3.3)	1.39 (0.37, 5.16)	0.626
CABG	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.4)	2 (1.9)	1 (0.8)	2.22 (0.20, 24.47)	0.515
PCI	2 (6.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (2.5)	1.11 (0.22, 5.52)	0.894
Cerebrovascular Events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	NE
Stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	NE
TIA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	NE
All Cause Death	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (2.8)	4 (3.3)	0.83 (0.18, 3.69)	0.803

Abbreviations: CV = cardiovascular; MACE = major adverse cardiovascular events; MI = myocardial infarction;
 N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; NE = not evaluated due to insufficient data; TZP = Tirzepatide.

Note 1: MACE-4 includes : deaths due to cardiovascular cause, myocardial infarction, hospitalization for unstable angina and stroke.

Note 2: Hazard ratio, 95% CI and p-values are outputted only when there is at least one event in both treatment groups.

Note 3: Deaths with an undetermined cause are included in death due to CV cause for analysis purposes.

*a - Hazard ratio, and two-sided 95% CI for comparing combined tirzepatide arm versus Insulin Glargine from Cox Proportional Hazards model.

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

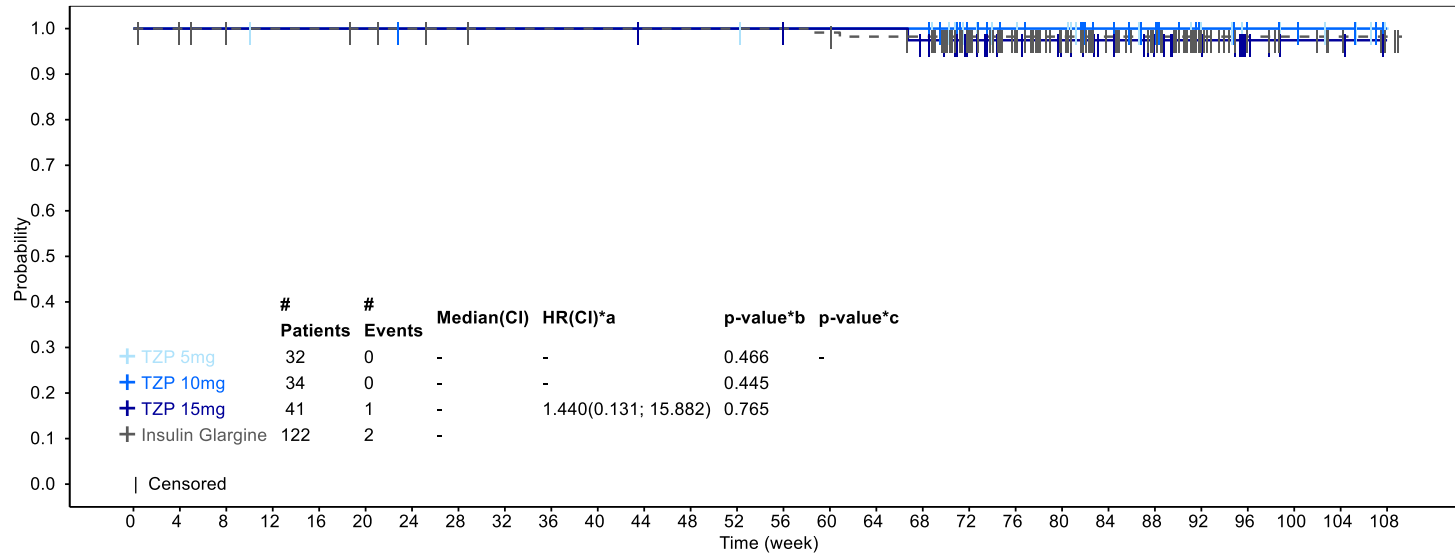
*b - P-value is from a Cox Proportional Hazards model: response = combined tirzepatide arm.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d\surpass4_amnog/final/programs/stat/tf1/t_gba_smmace12_pop1.sas
Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d\surpass4_amnog/final/output/shared/t_gba_smmace12_pop1.rtf
Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d\surpass4_amnog/final/data/analysis/shared/adtte.sas7bdat

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

Kaplan-Meier plot of time to cardiovascular death
 Data from SURPASS-4 RCT - 4 treatment arms
 (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)

Page 1 of 1
 7:44 08SEP2022
 PDFM



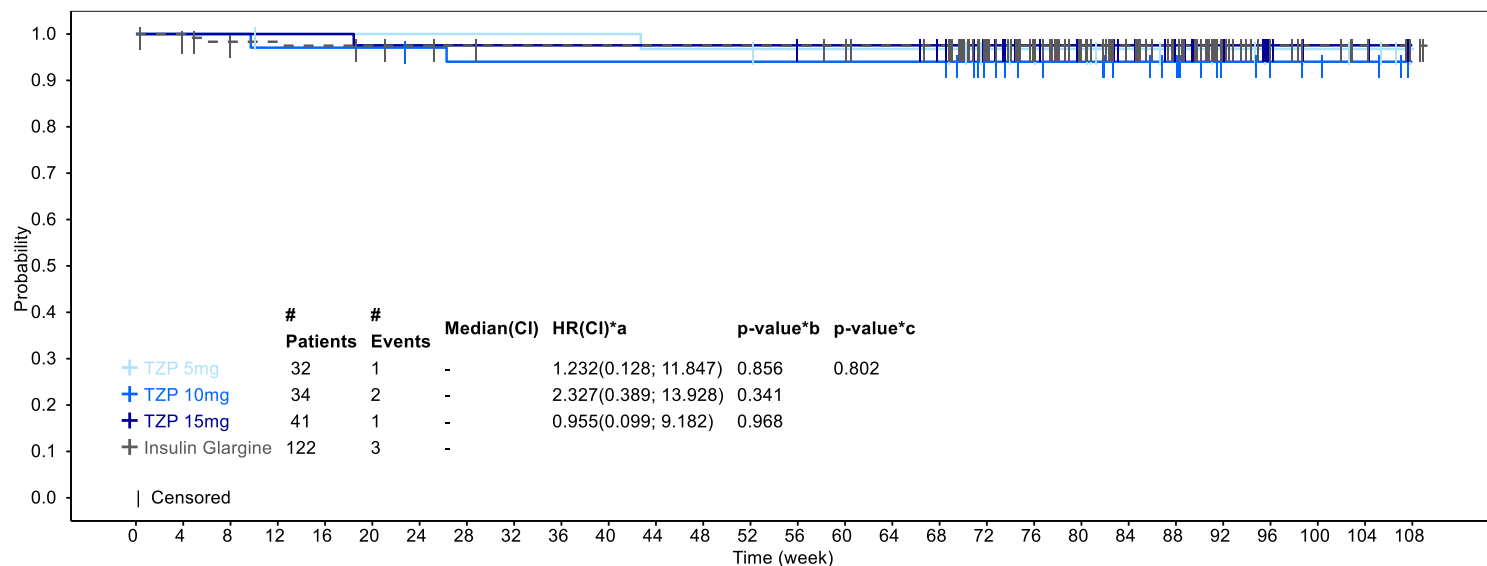
	# At Risk																														
TZP 5mg	32	32	32	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	30	30	30	25	22	21	15	14	11	6	5	4	2			
TZP 10mg	34	34	34	34	34	34	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	28	22	21	17	14	8	6	4	3	1			
TZP 15mg	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	40	40	40	40	39	39	38	33	26	25	18	15	11	7	2	2	1
Insulin Glargine	122	121	119	118	118	117	116	115	114	114	114	114	114	114	114	114	113	111	110	93	82	66	52	44	24	14	9	6	4		

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; - = not calculable.
 *a HR - unstratified hazard ratio from Cox proportional hazard model and 95% CI.
 *b Log-rank unstratified p-value(2-sided) for comparison of treatment versus Insulin Glargine.
 *c WALD p-value for overall treatment effect.
 Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_ammog/programs/stat/tf1/f4_gba_km_cvdeath_pop1.R
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_ammog/output/shared/f4_gba_km_cvdeath_pop1.docx
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_ammog/data/analysis/shared

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

Kaplan-Meier plot of time to first myocardial infarction
 Data from SURPASS-4 RCT - 4 treatment arms
 (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)

Page 1 of 1
 7:44 08SEP2022
 PDFM



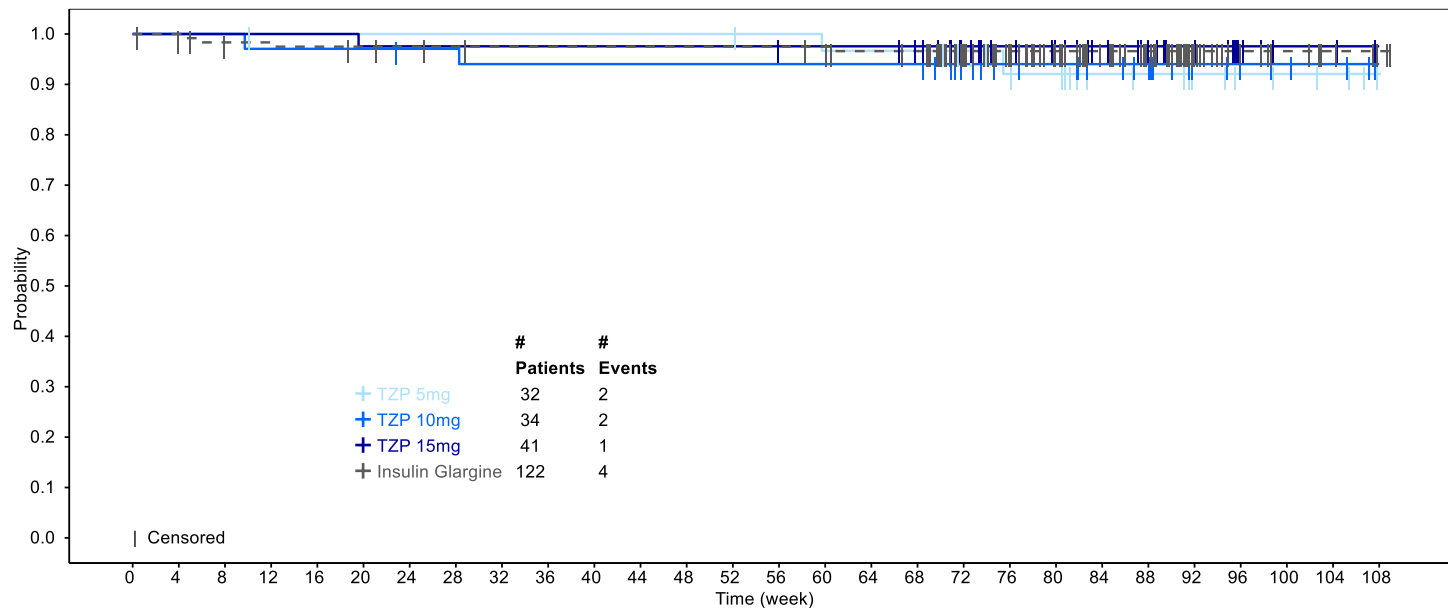
# At Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108		
TZP 5mg	32	32	32	31	31	31	31	31	31	31	31	31	30	30	30	29	29	29	29	24	21	20	14	13	10	6	5	4	2	
TZP 10mg	34	34	34	33	33	33	32	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	20	19	16	14	8	6	4	3	1
TZP 15mg	41	41	41	41	41	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	39	39	38	38	33	26	25	18	15	11	7	2	2	1	
Insulin Glargine	122	121	117	116	115	114	113	112	111	111	111	111	111	111	111	110	108	107	91	80	64	52	44	24	14	9	6	4		

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; - = not calculable.
 *a HR - unstratified hazard ratio from Cox proportional hazard model and 95% CI.
 *b Log-rank unstratified p-value(2-sided) for comparison of treatment versus Insulin Glargine.
 *c WALD p-value for overall treatment effect.
 Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/f4_gba_km_mi_pop1.R
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/f4_gba_km_mi_pop1.docx
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Kaplan-Meier plot of time to first coronary intervention
 Data from SURPASS-4 RCT - 4 treatment arms
 (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)

Page 1 of 1
 15:31 12DEC2022
 DDDM



	# Patients	# Events
+ TZP 5mg	32	2
+ TZP 10mg	34	2
+ TZP 15mg	41	1
+ Insulin Glargine	122	4

At Risk

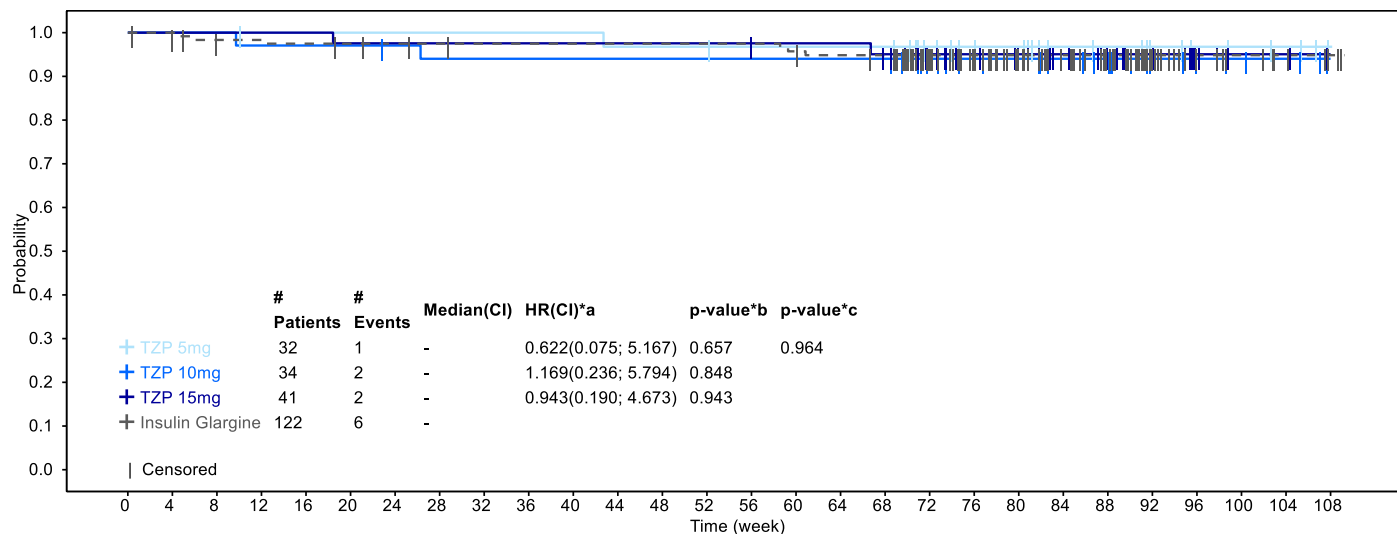
TZP 5mg	32	32	32	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	30	29	29	29	24	20	19	13	12	9	6	5	4	2
TZP 10mg	34	34	34	33	33	33	32	32	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	20	19	16	14	8	6	4	3	1
TZP 15mg	41	41	41	41	41	40	40	40	40	40	40	40	40	40	39	39	38	33	26	25	18	15	11	7	2	2	1	
Insulin Glargine	122	121	117	116	115	114	113	112	111	111	111	111	111	111	111	110	107	106	90	79	64	52	44	24	14	9	6	4

Abbreviations: TZP = Tirzepatide
 Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/f4_gba_km_corint_pop1.R
 Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/f4_gba_km_corint_pop1.docx
 Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Kaplan-Meier plot of time to first MACE-4 event
 Data from SURPASS-4 RCT - 4 treatment arms
 (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)

Page 1 of 1
 7:44 08SEP2022
 PDFM



	# Patients	# Events	Median(CI)	HR(CI)*a	p-value*b	p-value*c
+ TZP 5mg	32	1	-	0.622(0.075; 5.167)	0.657	0.964
+ TZP 10mg	34	2	-	1.169(0.236; 5.794)	0.848	
+ TZP 15mg	41	2	-	0.943(0.190; 4.673)	0.943	
+ Insulin Glargine	122	6	-			

# At Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	100	104	108		
TZP 5mg	32	32	32	31	31	31	31	31	31	31	31	31	30	30	30	29	29	29	29	29	24	21	20	14	13	10	6	5	4	2
TZP 10mg	34	34	34	33	33	33	32	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	20	19	16	14	8	6	4	3	1	
TZP 15mg	41	41	41	41	41	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	39	39	38	33	26	25	18	15	11	7	2	2	1	
Insulin Glargine	122	121	117	116	115	114	113	112	111	111	111	111	111	111	111	111	109	107	106	90	79	64	52	44	24	14	9	6	4	

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; - = not calculable.
 *a HR - unstratified hazard ratio from Cox proportional hazard model and 95% CI.
 *b Log-rank unstratified p-value(2-sided) for comparison of treatment versus Insulin Glargine.
 *c WALD p-value for overall treatment effect.
 Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/f4_gba_km_mace4_pop1.R
 Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/f4_gba_km_mace4_pop1.docx
 Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.3.10.10: Supraventrikuläre Arrhythmien und kardiale Leitungsstörungen

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (jeglicher Schweregrad) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
10:27 29APR2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Supraventricular Arrhythmias and Cardiac Conduction Disorders	2/32 (6,25)	0/34 (0,00)	2/41 (4,88)	5/122 (4,10)	1,525 [0,310; 7,500] 0,6356	1,560 [0,288; 8,439] 0,6356	0,022 [-0,069; 0,112] 0,6356

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Supraventricular Arrhythmias and Cardiac Conduction Disorders	0,323 [0,018; 5,695] 0,5862	0,310 [0,017; 5,740] 0,5862	-0,041 [-0,076; -0,006] 0,5862	1,190 [0,240; 5,902] >,9999	1,200 [0,224; 6,435] >,9999	0,008 [-0,067; 0,083] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aes_i_saccd_any_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aes_i_saccd_any_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders
(nach Schweregrad 3-Kategorie) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 2
7:21 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MILD						
Overall	2/122 (1,64)	TZP 5mg 2/32 (6,25)	3,813 [0,558; 26,029] 0,1909	4,000 [0,541; 29,567] 0,1909	0,046 [-0,041; 0,133] 0,1909	
		TZP 10mg 0/34 (0,00)	0,710 [0,035; 14,447] >,9999	0,699 [0,033; 14,896] >,9999	-0,016 [-0,039; 0,006] >,9999	
		TZP 15mg 2/41 (4,88)	2,976 [0,433; 20,455] 0,2630	3,077 [0,419; 22,577] 0,2630	0,032 [-0,037; 0,102] 0,2630	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MODERATE						
Overall	2/122 (1,64)	TZP 5mg 0/32 (0,00)	0,754 [0,037; 15,319] >,9999	0,742 [0,035; 15,831] >,9999	-0,016 [-0,039; 0,006] >,9999	
		TZP 10mg 0/34 (0,00)	0,710 [0,035; 14,447] >,9999	0,699 [0,033; 14,896] >,9999	-0,016 [-0,039; 0,006] >,9999	
		TZP 15mg 0/41 (0,00)	0,590 [0,029; 12,048] >,9999	0,581 [0,027; 12,346] >,9999	-0,016 [-0,039; 0,006] >,9999	

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

I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse SEVERE						
Overall	1/122 (0,82)	TZP 5mg	0/32 (0,00)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 10mg	0/34 (0,00)	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (nach Schweregrad 3-Kategorie) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 - 4 Behandlungsarme -

Seite 2 von 2
 7:21 01SEP2022
 PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Comparison vs Insulin Glargine				
		Non-comparator arms		RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)			
		TZP 15mg	0/41 (0,00)	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aes_i_saccd_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aes_i_saccd_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit supraventricular arrhythmias and cardiac conduction disorders (schwerwiegend) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 - 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
 15:13 05APR2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Supraventricular Arrhythmias and Cardiac Conduction Disorders	0/32 (0,00)	0/34 (0,00)	0/41 (0,00)	2/122 (1,64)	0,754 [0,037; 15,319] >,9999	0,742 [0,035; 15,831] >,9999	-0,016 [-0,039; 0,006] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Supraventricular Arrhythmias and Cardiac Conduction Disorders	0,710 [0,035; 14,447] >,9999	0,699 [0,033; 14,896] >,9999	-0,016 [-0,039; 0,006] >,9999	0,590 [0,029; 12,048] >,9999	0,581 [0,027; 12,346] >,9999	-0,016 [-0,039; 0,006] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_saccd_sae_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_saccd_sae_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

Anhang 4-H.3.10.11: Überempfindlichkeit

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit potential immediate hypersensitivity (jeglicher Schweregrad) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 - 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
 10:24 29APR2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Hypersensitivity Reactions	0/32 (0,00)	1/34 (2,94)	0/41 (0,00)	1/122 (0,82)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Hypersensitivity Reactions	3,588 [0,230; 55,884] 0,3895	3,667 [0,223; 60,201] 0,3895	0,021 [-0,038; 0,080] 0,3895	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_pih_any_popl.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_pih_any_popl.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit potential immediate hypersensitivity
(nach Schweregrad: 3-Kategorie) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
7:21 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MILD						
Overall	0/122 (0,00)	TZP 5mg	0/32 (0,00)			
		TZP 10mg	1/34 (2,94)	10,652 [0,444; 255,699] 0,2179	10,970 [0,437; 275,481] 0,2179	0,029 [-0,027; 0,086] 0,2179
		TZP 15mg	0/41 (0,00)			
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MODERATE						
Overall	1/122 (0,82)	TZP 5mg	0/32 (0,00)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 10mg	0/34 (0,00)	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 15mg	0/41 (0,00)	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aes_i_pih_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aes_i_pih_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit potential non-immediate hypersensitivity (jeglicher Schweregrad) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 - 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
 10:26 29APR2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Hypersensitivity Reactions	0/32 (0,00)	1/34 (2,94)	0/41 (0,00)	1/122 (0,82)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Hypersensitivity Reactions	3,588 [0,230; 55,884] 0,3895	3,667 [0,223; 60,201] 0,3895	0,021 [-0,038; 0,080] 0,3895	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_pnih_any_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_pnih_any_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit potential non-immediate hypersensitivity (nach Schweregrad: 3-Kategorie) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 - 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
 7:20 01SEP2022
 PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MILD						
Overall	1/122 (0,82)	TZP 5mg	0/32 (0,00)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 10mg	1/34 (2,94)	3,588 [0,230; 55,884] 0,3895	3,667 [0,223; 60,201] 0,3895	0,021 [-0,038; 0,080] 0,3895
		TZP 15mg	0/41 (0,00)	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aes_i_pnih_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aes_i_pnih_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.3.10.12: Reaktionen an der Injektionsstelle

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit injection site reactions (jeglicher Schweregrad) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
10:18 29APR2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Injection Site Reactions	1/32 (3,13)	1/34 (2,94)	0/41 (0,00)	3/122 (2,46)	1,271 [0,137; 11,812] >,9999	1,280 [0,129; 12,730] >,9999	0,007 [-0,060; 0,073] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Injection Site Reactions	1,196 [0,128; 11,135] >,9999	1,202 [0,121; 11,939] >,9999	0,005 [-0,058; 0,068] >,9999	0,422 [0,022; 7,994] 0,5729	0,411 [0,021; 8,133] 0,5729	-0,025 [-0,052; 0,003] 0,5729

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_injr_any_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_injr_any_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit injection site reactions
(nach Schweregrad: 3-Kategorie) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
7:21 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MILD						
Overall	3/122 (2,46)	TZP 5mg	1/32 (3,13)	1,271 [0,137; 11,812] >,9999	1,280 [0,129; 12,730] >,9999	0,007 [-0,060; 0,073] >,9999
		TZP 10mg	1/34 (2,94)	1,196 [0,128; 11,135] >,9999	1,202 [0,121; 11,939] >,9999	0,005 [-0,058; 0,068] >,9999
		TZP 15mg	0/41 (0,00)	0,422 [0,022; 7,994] 0,5729	0,411 [0,021; 8,133] 0,5729	-0,025 [-0,052; 0,003] 0,5729

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aes_i_injr_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aes_i_injr_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.3.10.13: Diabetische Retinopathien

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit diabetic retinopathy complications (jeglicher Schweregrad) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
10:37 29APR2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Diabetic Retinopathy Complications	0/32 (0,00)	0/34 (0,00)	1/41 (2,44)	1/122 (0,82)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Diabetic Retinopathy Complications	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999	2,976 [0,190; 46,506] 0,4410	3,025 [0,185; 49,485] 0,4410	0,016 [-0,034; 0,066] 0,4410

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_retino_any_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_retino_any_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit diabetic retinopathy complications
(nach Schweregrad: 3-Kategorie) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
7:20 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)					
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MILD						
Overall	1/122 (0,82)	TZP 5mg	0/32 (0,00)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 10mg	0/34 (0,00)	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 15mg	1/41 (2,44)	2,976 [0,190; 46,506] 0,4410	3,025 [0,185; 49,485] 0,4410	0,016 [-0,034; 0,066] 0,4410

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aes_i_retino_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aes_i_retino_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

Anhang 4-H.3.10.14: Akute Erkrankungen der Gallenblase

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit acute gallbladder disease (jeglicher Schweregrad) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 - 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
 10:39 29APR2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Acute Gallbladder Diseases	0/32 (0,00)	0/34 (0,00)	0/41 (0,00)	1/122 (0,82)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Acute Gallbladder Diseases	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_agd_any_popl.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_agd_any_popl.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit acute gallbladder disease
(nach Schweregrad: 3-Kategorie) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
7:21 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)					
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MILD						
Overall	1/122 (0,82)	TZP 5mg	0/32 (0,00)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 10mg	0/34 (0,00)	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 15mg	0/41 (0,00)	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aes_i_agd_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aes_i_agd_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.3.10.15: Erkrankungen der Leber

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit hepatobiliary disorders (jeglicher Schweregrad) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
10:56 29APR2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse Hepatobiliary Disorders	Pat. mit Ereignis n/N (%) 0/32 (0,00)	Pat. mit Ereignis n/N (%) 1/34 (2,94)	Pat. mit Ereignis n/N (%) 2/41 (4,88)	Pat. mit Ereignis n/N (%) 6/122 (4,92)	0,290 [0,017; 5,014] 0,3453	0,276 [0,015; 5,024] 0,3453	-0,049 [-0,088; -0,011] 0,3453

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse Hepatobiliary Disorders	0,598 [0,075; 4,799] >,9999	0,586 [0,068; 5,040] >,9999	-0,020 [-0,088; 0,049] >,9999	0,992 [0,208; 4,723] >,9999	0,991 [0,192; 5,116] >,9999	0,000 [-0,077; 0,076] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_hepato_any_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_hepato_any_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit hepatobiliary disorders (nach Schweregrad 3-Kategorie)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 2
7:23 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MILD						
Overall	3/122 (2,46)	TZP 5mg 0/32 (0,00)	0,538 [0,029; 10,164] >,9999	0,525 [0,026; 10,429] >,9999	-0,025 [-0,052; 0,003] >,9999	
		TZP 10mg 1/34 (2,94)	1,196 [0,128; 11,135] >,9999	1,202 [0,121; 11,939] >,9999	0,005 [-0,058; 0,068] >,9999	
		TZP 15mg 1/41 (2,44)	0,992 [0,106; 9,274] >,9999	0,992 [0,100; 9,806] >,9999	0,000 [-0,055; 0,054] >,9999	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MODERATE						
Overall	3/122 (2,46)	TZP 5mg 0/32 (0,00)	0,538 [0,029; 10,164] >,9999	0,525 [0,026; 10,429] >,9999	-0,025 [-0,052; 0,003] >,9999	
		TZP 10mg 0/34 (0,00)	0,507 [0,027; 9,585] >,9999	0,495 [0,025; 9,813] >,9999	-0,025 [-0,052; 0,003] >,9999	
		TZP 15mg 0/41 (0,00)	0,422 [0,022; 7,994] 0,5729	0,411 [0,021; 8,133] 0,5729	-0,025 [-0,052; 0,003] 0,5729	

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

I8F-MC-GPGM						
Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
SEVERE						
Overall	0/122 (0,00)	TZP 5mg	0/32 (0,00)			
		TZP 10mg	0/34 (0,00)			

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit hepatobiliary disorders (nach Schweregrad 3-Kategorie)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 2 von 2
7:23 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Comparison vs Insulin Glargine				
		Non-comparator arms		RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)	8,855 [0,368; 213,198] 0,2515	9,074 [0,362; 227,167] 0,2515	0,024 [-0,023; 0,072] 0,2515
		TZP 15mg	1/41 (2,44)			

Abbreviations: AEST: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_hepato_sev3_popl.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_hepato_sev3_popl.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit hepatobiliary disorders (schwerwiegend)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
10:54 29APR2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Hepatobiliary Disorders	0/32 (0,00)	0/34 (0,00)	0/41 (0,00)	1/122 (0,82)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Hepatobiliary Disorders	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_hepato_sae_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_hepato_sae_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.3.10.16: Schwere gastrointestinale Ereignisse

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit gastrointestinal adverse events (schwer/schwerwiegend) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
10:50 29APR2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Gastrointestinal disorders	1/32 (3,13)	0/34 (0,00)	1/41 (2,44)	1/122 (0,82)	3,813 [0,245; 59,301] 0,3735	3,903 [0,237; 64,171] 0,3735	0,023 [-0,039; 0,085] 0,3735

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Gastrointestinal disorders	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999	2,976 [0,190; 46,506] 0,4410	3,025 [0,185; 49,485] 0,4410	0,016 [-0,034; 0,066] 0,4410

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_sevgi_any_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_sevgi_any_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.3.10.17: Akute renale Ereignisse

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit acute renal events (jeglicher Schweregrad)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
11:09 29APR2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Renal Disorders	0/32 (0,00)	1/34 (2,94)	1/41 (2,44)	3/122 (2,46)	0,538 [0,029; 10,164] >,9999	0,525 [0,026; 10,429] >,9999	-0,025 [-0,052; 0,003] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Renal Disorders	1,196 [0,128; 11,135] >,9999	1,202 [0,121; 11,939] >,9999	0,005 [-0,058; 0,068] >,9999	0,992 [0,106; 9,274] >,9999	0,992 [0,100; 9,806] >,9999	0,000 [-0,055; 0,054] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_renal_any_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_renal_any_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit acute renal events (nach Schweregrad 3-Kategorie)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
7:24 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MILD						
Overall	1/122 (0,82)	TZP 5mg	0/32 (0,00)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 10mg	0/34 (0,00)	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 15mg	0/41 (0,00)	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MODERATE						
Overall	2/122 (1,64)	TZP 5mg	0/32 (0,00)	0,754 [0,037; 15,319] >,9999	0,742 [0,035; 15,831] >,9999	-0,016 [-0,039; 0,006] >,9999
		TZP 10mg	1/34 (2,94)	1,794 [0,168; 19,196] 0,5243	1,818 [0,160; 20,677] 0,5243	0,013 [-0,048; 0,074] 0,5243
		TZP 15mg	1/41 (2,44)	1,488 [0,138; 15,983] >,9999	1,500 [0,132; 16,987] >,9999	0,008 [-0,044; 0,060] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aes_i_renal_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aes_i_renal_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit acute renal events (schwerwiegend) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
 - 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
 11:07 29APR2022
 DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Renal Disorders	0/32 (0,00)	0/34 (0,00)	0/41 (0,00)	1/122 (0,82)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Renal Disorders	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_renal_sae_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_renal_sae_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

Anhang 4-H.3.10.18: Metabolische Azidose, einschließlich diabetische Ketoazidose

Keine Ereignisse (siehe Tabelle 4-67).

Anhang 4-H.3.10.19: Amputation / periphere Revaskularisation

Keine Ereignisse (siehe Tabelle 4-67).

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

Anhang 4-H.3.10.20: Schwere Depression / suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit major depressive disorders/suicide ideation (jeglicher Schweregrad) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
11:12 29APR2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Major Depressive Disorder / Suicial Ideation or Behavior	2/32 (6,25)	0/34 (0,00)	0/41 (0,00)	1/122 (0,82)	7,625 [0,714; 81,460] 0,1097	8,067 [0,708; 91,951] 0,1097	0,054 [-0,031; 0,140] 0,1097

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Major Depressive Disorder / Suicial Ideation or Behavior	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_dep_any_popl.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_dep_any_popl.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit major depressive disorders/suicide ideation
(nach Schweregrad: 3-Kategorie) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
7:19 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MILD						
Overall	0/122 (0,00)	TZP 5mg 1/32 (3,13)	11,308 [0,472; 271,142] 0,2078	11,667 [0,464; 293,303] 0,2078	0,031 [-0,029; 0,092] 0,2078	
		TZP 10mg 0/34 (0,00)				
		TZP 15mg 0/41 (0,00)				
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MODERATE						
Overall	1/122 (0,82)	TZP 5mg 1/32 (3,13)	3,813 [0,245; 59,301] 0,3735	3,903 [0,237; 64,171] 0,3735	0,023 [-0,039; 0,085] 0,3735	
		TZP 10mg 0/34 (0,00)	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999	
		TZP 15mg 0/41 (0,00)	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999	

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aes_i_dep_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aes_i_dep_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.3.10.21: Dehydrierung

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit dehydration (jeglicher Schweregrad)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
11:25 29APR2022
DDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Dehydration	0/32 (0,00)	0/34 (0,00)	0/41 (0,00)	1/122 (0,82)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Dehydration	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_dehyd_any_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_dehyd_any_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit dehydration (nach Schweregrad 3-Kategorie)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 1
7:19 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)					
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse SEVERE						
Overall	1/122 (0,82)	TZP 5mg	0/32 (0,00)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 10mg	0/34 (0,00)	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
		TZP 15mg	0/41 (0,00)	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aes_i_dehyd_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aes_i_dehyd_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit dehydration (schwerwiegend)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)

Seite 1 von 1
11:23 29APR2022
DDDM

- 4 Behandlungsarme -

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Dehydration	0/32 (0,00)	0/34 (0,00)	0/41 (0,00)	1/122 (0,82)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
Dehydration	1,184 [0,049; 28,411] >,9999	1,174 [0,047; 29,465] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2

*b - n/a

Program Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_aesi_dehyd_sae_pop1.sas

Output Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_aesi_dehyd_sae_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/qa/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.3.11: Ergebnisse für die MedDRA Preferred Terms „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Diarrhoea	2/32 (6,25)	7/34 (20,59)	10/41 (24,39)	4/122 (3,28)	1,906 [0,365; 9,947] 0,6049	1,967 [0,344; 11,250] 0,6049	0,030 [-0,060; 0,119] 0,6049
Nausea	4/32 (12,50)	6/34 (17,65)	13/41 (31,71)	3/122 (2,46)	5,083 [1,198; 21,572] 0,0344	5,667 [1,200; 26,766] 0,0344	0,100 [-0,017; 0,218] 0,0344
Vomiting	1/32 (3,13)	4/34 (11,76)	6/41 (14,63)	2/122 (1,64)	1,906 [0,178; 20,365] 0,5054	1,935 [0,170; 22,045] 0,5054	0,015 [-0,050; 0,079] 0,5054

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

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term)						
Diarrhoea	6,279 [1,952; 20,196] 0,0023	7,648 [2,089; 27,998] 0,0023	0,173 [0,034; 0,313] 0,0023	7,439 [2,466; 22,443] 0,0002	9,516 [2,795; 32,399] 0,0002	0,211 [0,076; 0,346] 0,0002
Nausea	7,176 [1,893; 27,210] 0,0037	8,500 [2,002; 36,083] 0,0037	0,152 [0,021; 0,283] 0,0037	12,894 [3,866; 43,003] <,0001	18,417 [4,914; 69,021] <,0001	0,292 [0,147; 0,438] <,0001
Vomiting	7,176 [1,372; 37,528] 0,0208	8,000 [1,399; 45,756] 0,0208	0,101 [-0,009; 0,212] 0,0208	8,927 [1,875; 42,511] 0,0035	10,286 [1,987; 53,237] 0,0035	0,130 [0,019; 0,240] 0,0035

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT = Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_ae_ptrr_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_ae_ptrr_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Diarrhoea
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 2
7:19 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Comparison vs Insulin Glargine				
		Non-comparator arms		RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)			
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
MILD						
Overall	2/122 (1,64)	TZP 5mg	1/32 (3,13)	1,906 [0,178; 20,365] 0,5054	1,935 [0,170; 22,045] 0,5054	0,015 [-0,050; 0,079] 0,5054
		TZP 10mg	4/34 (11,76)	7,176 [1,372; 37,528] 0,0208	8,000 [1,399; 45,756] 0,0208	0,101 [-0,009; 0,212] 0,0208
		TZP 15mg	6/41 (14,63)	8,927 [1,875; 42,511] 0,0035	10,286 [1,987; 53,237] 0,0035	0,130 [0,019; 0,240] 0,0035
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
MODERATE						
Overall	2/122 (1,64)	TZP 5mg	1/32 (3,13)	1,906 [0,178; 20,365] 0,5054	1,935 [0,170; 22,045] 0,5054	0,015 [-0,050; 0,079] 0,5054
		TZP 10mg	3/34 (8,82)	5,382 [0,937; 30,922] 0,0694	5,806 [0,929; 36,278] 0,0694	0,072 [-0,026; 0,170] 0,0694
		TZP 15mg	3/41 (7,32)	4,463 [0,773; 25,785] 0,1018	4,737 [0,763; 29,411] 0,1018	0,057 [-0,026; 0,140] 0,1018
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
SEVERE						

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

Overall	0/122 (0,00)	TZP 5mg	0/32 (0,00)			
		TZP 10mg	0/34 (0,00)			

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Diarrhoea
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 2 von 2
7:19 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Comparison vs Insulin Glargine				
		Non-comparator arms		RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)			
		TZP 15mg	1/41 (2,44)	8,855 [0,368; 213,198] 0,2515	9,074 [0,362; 227,167] 0,2515	0,024 [-0,023; 0,072] 0,2515

Abbreviations: AEST: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_ae_diarrh_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_ae_diarrh_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Nausea
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 2
7:22 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
MILD						
Overall	3/122 (2,46)	TZP 5mg 3/32 (9,38)	3,813 [0,807; 18,003] 0,1046	4,103 [0,787; 21,387] 0,1046	0,069 [-0,036; 0,174] 0,1046	
		TZP 10mg 3/34 (8,82)	3,588 [0,758; 16,982] 0,1181	3,839 [0,738; 19,956] 0,1181	0,064 [-0,036; 0,163] 0,1181	
		TZP 15mg 9/41 (21,95)	8,927 [2,538; 31,403] 0,0002	11,156 [2,853; 43,627] 0,0002	0,195 [0,065; 0,325] 0,0002	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
MODERATE						
Overall	0/122 (0,00)	TZP 5mg 0/32 (0,00)				
		TZP 10mg 3/34 (8,82)	24,855 [1,315; 469,689] 0,0096	27,222 [1,370; 540,761] 0,0096	0,088 [-0,007; 0,184] 0,0096	
		TZP 15mg 4/41 (9,76)	26,566 [1,461; 483,040] 0,0036	29,400 [1,547; 558,662] 0,0036	0,098 [0,007; 0,188] 0,0036	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
SEVERE						

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

Overall	0/122 (0,00)	TZP 5mg	1/32 (3,13)	11,308 [0,472; 271,142] 0,2078	11,667 [0,464; 293,303] 0,2078	0,031 [-0,029; 0,092] 0,2078
		TZP 10mg	0/34 (0,00)			

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Nausea
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 2 von 2
7:22 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Comparison vs Insulin Glargine				
		Non-comparator arms		RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)			
		TZP 15mg	0/41 (0,00)			

Abbreviations: AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_ae_nausea_sev3_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_ae_nausea_sev3_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Vomiting über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 1 von 2
7:20 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Non-comparator arms		Comparison vs Insulin Glargine		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MILD						
Overall	1/122 (0,82)	TZP 5mg 1/32 (3,13)	3,813 [0,245; 59,301] 0,3735	3,903 [0,237; 64,171] 0,3735	0,023 [-0,039; 0,085] 0,3735	
		TZP 10mg 3/34 (8,82)	10,765 [1,156; 100,213] 0,0327	11,710 [1,177; 116,480] 0,0327	0,080 [-0,017; 0,177] 0,0327	
		TZP 15mg 4/41 (9,76)	11,902 [1,369; 103,472] 0,0145	13,081 [1,418; 120,686] 0,0145	0,089 [-0,003; 0,182] 0,0145	
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse MODERATE						
Overall	1/122 (0,82)	TZP 5mg 0/32 (0,00)	1,256 [0,052; 30,127] >,9999	1,246 [0,050; 31,312] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999	
		TZP 10mg 1/34 (2,94)	3,588 [0,230; 55,884] 0,3895	3,667 [0,223; 60,201] 0,3895	0,021 [-0,038; 0,080] 0,3895	
		TZP 15mg 1/41 (2,44)	2,976 [0,190; 46,506] 0,4410	3,025 [0,185; 49,485] 0,4410	0,016 [-0,034; 0,066] 0,4410	

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

I8F-MC-GPGM						
Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse						
SEVERE						
Overall	0/122 (0,00)	TZP 5mg	0/32 (0,00)			
		TZP 10mg	0/34 (0,00)			

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Vomiting
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 Behandlungsarme -

Seite 2 von 2
7:20 01SEP2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Insulin Glargine	Comparison vs Insulin Glargine				
		Non-comparator arms		RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	Pat. mit Ereignis n/N (%)		Pat. mit Ereignis n/N (%)			
		TZP 15mg	1/41 (2,44)	8,855 [0,368; 213,198] 0,2515	9,074 [0,362; 227,167] 0,2515	0,024 [-0,023; 0,072] 0,2515

Abbreviations: AEST: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_ae_vom_sev3_popl.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_ae_vom_sev3_popl.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of duration of nausea, vomiting and diarrhea TEAEs over the 104-week study period
incl. Safety Follow-Up
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 treatment arms -

Page 1 of 1
07:02 10JUN22
DDDM

Safety - adverse events		TZP 5mg (N=32)	TZP 10mg (N=34)	TZP 15mg (N=41)	Insulin Glargine (N=122)	Total N= (229)
Nausea, Vomiting, Diarrhea	M (E)	5 (9)	10 (42)	19 (62)	6 (11)	40 (124)
	25% percentile , days	1	2	2	2	2
	Median, days	8	3.5	3	9	3
	75% percentile, days	61	8	7	13	9
Nausea	M (E)	4 (5)	6 (19)	13 (28)	3 (3)	26 (55)
	25% percentile , days	3	2	2	2	2
	Median, days	43	3	3	9	3
	75% percentile, days	169	8	11.5	54	16
Vomiting	M (E)	1 (2)	4 (7)	6 (14)	2 (3)	13 (26)
	25% percentile , days	1	2	1	2	1
	Median, days	1	2	4	2	2
	75% percentile, days	1	3	8	9	6
Diarrhea	M (E)	2 (2)	7 (16)	10 (20)	4 (5)	23 (43)
	25% percentile , days	8	3	1	10	2
	Median, days	34.5	5.5	3.5	11	5
	75% percentile, days	61	13.5	6.5	13	11

Abbreviation: E = number of events; M = number of subjects with events; N = number of subjects in specified treatment group;
TZP = tirzepatide.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t4_gba_gi_nvd_dur_pop1.sas
Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_gi_nvd_dur_pop1.rtf
Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared/adgi.sas7bdat

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

Resolution of nausea, vomiting and diarrhea TEAEs over the 104-week study period
incl. Safety Follow-Up
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1)
- 4 treatment arms -

Page 1 of 1
07:02 10JUN22
DDDM

Safety - adverse events		TZP 5mg (N=32)	TZP 10mg (N=34)	TZP 15mg (N=41)	Insulin Glargine (N=122)	Total N=(229)
Nausea, Vomiting, Diarrhea	Number of subjects	5	10	18	4	37
	Number (%) of subjects with all events resolved	5 (100.0)	10 (100.0)	16 (88.9)	4 (100.0)	35 (94.6)
	Number of events	9	41	60	8	118
	Number (%) of events resolved	9 (100.0)	41 (100.0)	53 (88.3)	8 (100.0)	111 (94.1)
Nausea	Number of subjects	4	6	12	2	24
	Number (%) of subjects with all events resolved	4 (100.0)	6 (100.0)	10 (83.3)	2 (100.0)	22 (91.7)
	Number of events	5	19	27	2	53
	Number (%) of events resolved	5 (100.0)	19 (100.0)	25 (92.6)	2 (100.0)	51 (96.2)
Vomiting	Number of subjects	1	4	6	2	13
	Number (%) of subjects with all events resolved	1 (100.0)	4 (100.0)	5 (83.3)	2 (100.0)	12 (92.3)
	Number of events	2	6	14	3	25
	Number (%) of events resolved	2 (100.0)	6 (100.0)	12 (85.7)	3 (100.0)	23 (92.0)
Diarrhea	Number of subjects	2	7	10	3	22
	Number (%) of subjects with all events resolved	2 (100.0)	7 (100.0)	8 (80.0)	3 (100.0)	20 (90.9)
	Number of events	2	16	19	3	40
	Number (%) of events resolved	2 (100.0)	16 (100.0)	16 (84.2)	3 (100.0)	37 (92.5)

Abbreviation: N = number of subjects in specified treatment group; TZP = tirzepatide.

Program Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t4_gba_gi_nvd_res_pop1.sas

Output Location : //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_gi_nvd_res_pop1.rtf

Dataset Location: //statsclstr/lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared/adae.sas7bdat

Anhang 4-H.4: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Anhang 4-H.4.1: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach SOC

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC
(jeglicher Schweregrad, ≥ 10 Patienten oder $\geq 10\%$ in jeglichem Behandlungsarm)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT – Safety Analysis Set – Population 1 – 4 Behandlungsarme)

Seite 1 von 3
19:06 14APR2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (Systemorganklasse)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Cardiac disorders	4/32 (12,50)	2/34 (5,88)	5/41 (12,20)	12/122 (9,84)	1,271 [0,439; 3,677] 0,7448	1,310 [0,392; 4,371] 0,7448	0,027 [-0,100; 0,153] 0,7448
Gastrointestinal disorders	7/32 (21,88)	13/34 (38,24)	24/41 (58,54)	12/122 (9,84)	2,224 [0,953; 5,188] 0,0757	2,567 [0,918; 7,177] 0,0757	0,120 [-0,032; 0,273] 0,0757
General disorders and administration site conditions	4/32 (12,50)	3/34 (8,82)	7/41 (17,07)	12/122 (9,84)	1,271 [0,439; 3,677] 0,7448	1,310 [0,392; 4,371] 0,7448	0,027 [-0,100; 0,153] 0,7448
Infections and infestations	10/32 (31,25)	10/34 (29,41)	8/41 (19,51)	37/122 (30,33)	1,030 [0,577; 1,840] >,9999	1,044 [0,450; 2,422] >,9999	0,009 [-0,171; 0,189] >,9999
Injury, poisoning and procedural complications	2/32 (6,25)	1/34 (2,94)	3/41 (7,32)	13/122 (10,66)	0,587 [0,139; 2,468] 0,7380	0,559 [0,120; 2,614] 0,7380	-0,044 [-0,144; 0,056] 0,7380
Investigations	3/32 (9,38)	3/34 (8,82)	8/41 (19,51)	13/122 (10,66)	0,880 [0,267; 2,902] >,9999	0,867 [0,232; 3,249] >,9999	-0,013 [-0,128; 0,102] >,9999
Metabolism and nutrition disorders	1/32 (3,13)	3/34 (8,82)	7/41 (17,07)	10/122 (8,20)	0,381 [0,051; 2,869] 0,4610	0,361 [0,045; 2,932] 0,4610	-0,051 [-0,128; 0,027] 0,4610
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0/32 (0,00)	3/34 (8,82)	5/41 (12,20)	19/122 (15,57)	0,097 [0,006; 1,558] 0,0138	0,082 [0,005; 1,390] 0,0138	-0,156 [-0,220; -0,091] 0,0138
Nervous system disorders	2/32 (6,25)	6/34 (17,65)	6/41 (14,63)	16/122 (13,11)	0,477 [0,115; 1,967] 0,3676	0,442 [0,096; 2,029] 0,3676	-0,069 [-0,172; 0,034] 0,3676

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

Skin and subcutaneous tissue disorders	0/32 (0,00)	4/34 (11,76)	0/41 (0,00)	6/122 (4,92)	0,290 [0,017; 5,014] 0,3453	0,276 [0,015; 5,024] 0,3453	-0,049 [-0,088; -0,011] 0,3453
---	----------------	-----------------	----------------	-----------------	-----------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC (jeglicher Schweregrad, ≥ 10 Patienten oder ≥ 10% in jeglichem Behandlungsarm) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1 - 4 Behandlungsarme)

Seite 2 von 3
19:06 14APR2022
PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Systemorganklasse)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Surgical and medical procedures	4/32 (12,50)	2/34 (5,88)	4/41 (9,76)	8/122 (6,56)	1,906 [0,612; 5,933] 0,2739	2,036 [0,572; 7,245] 0,2739	0,059 [-0,063; 0,182] 0,2739

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Systemorganklasse)						
Cardiac disorders	0,598 [0,141; 2,544] 0,7359	0,573 [0,122; 2,693] 0,7359	-0,040 [-0,135; 0,056] 0,7359	1,240 [0,465; 3,308] 0,7681	1,273 [0,420; 3,860] 0,7681	0,024 [-0,090; 0,137] 0,7681
Gastrointestinal disorders	3,887 [1,957; 7,722] 0,0003	5,675 [2,277; 14,139] 0,0003	0,284 [0,112; 0,456] 0,0003	5,951 [3,280; 10,799] <,0001	12,941 [5,472; 30,608] <,0001	0,487 [0,327; 0,647] <,0001
General disorders and administration site conditions	0,897 [0,268; 2,998] >,9999	0,887 [0,235; 3,342] >,9999	-0,010 [-0,119; 0,099] >,9999	1,736 [0,733; 4,112] 0,2599	1,887 [0,688; 5,173] 0,2599	0,072 [-0,054; 0,199] 0,2599
Infections and infestations	0,970 [0,540; 1,743] >,9999	0,957 [0,416; 2,201] >,9999	-0,009 [-0,183; 0,164] >,9999	0,643 [0,327; 1,267] 0,2272	0,557 [0,235; 1,321] 0,2272	-0,108 [-0,254; 0,038] 0,2272
Injury, poisoning and procedural complications	0,276 [0,037; 2,036] 0,3058	0,254 [0,032; 2,015] 0,3058	-0,077 [-0,156; 0,002] 0,3058	0,687 [0,206; 2,290] 0,7630	0,662 [0,179; 2,450] 0,7630	-0,033 [-0,130; 0,063] 0,7630
Investigations	0,828 [0,250; 2,740] >,9999	0,811 [0,217; 3,029] >,9999	-0,018 [-0,128; 0,092] >,9999	1,831 [0,817; 4,102] 0,1774	2,033 [0,776; 5,324] 0,1774	0,089 [-0,045; 0,222] 0,1774

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC
(jeglicher Schweregrad, ≥ 10 Patienten oder $\geq 10\%$ in jeglichem Behandlungsarm)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1 - 4 Behandlungsarme)

Seite 3 von 3
19:06 14APR2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Systemorganklasse)						
Metabolism and nutrition disorders	1,076 [0,314; 3,694] >,9999	1,084 [0,281; 4,181] >,9999	0,006 [-0,101; 0,113] >,9999	2,083 [0,848; 5,117] 0,1384	2,306 [0,816; 6,519] 0,1384	0,089 [-0,036; 0,214] 0,1384
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0,567 [0,178; 1,802] 0,4115	0,525 [0,146; 1,891] 0,4115	-0,068 [-0,183; 0,048] 0,4115	0,783 [0,312; 1,964] 0,7996	0,753 [0,262; 2,164] 0,7996	-0,034 [-0,153; 0,085] 0,7996
Nervous system disorders	1,346 [0,571; 3,173] 0,5776	1,420 [0,509; 3,963] 0,5776	0,045 [-0,096; 0,187] 0,5776	1,116 [0,468; 2,661] 0,7952	1,136 [0,412; 3,128] 0,7952	0,015 [-0,108; 0,139] 0,7952
Skin and subcutaneous tissue disorders	2,392 [0,716; 7,996] 0,2263	2,578 [0,684; 9,721] 0,2263	0,068 [-0,046; 0,183] 0,2263	0,227 [0,013; 3,944] 0,3385	0,216 [0,012; 3,917] 0,3385	-0,049 [-0,088; -0,011] 0,3385
Surgical and medical procedures	0,897 [0,200; 4,029] >,9999	0,891 [0,180; 4,404] >,9999	-0,007 [-0,097; 0,084] >,9999	1,488 [0,473; 4,684] 0,4989	1,541 [0,439; 5,411] 0,4989	0,032 [-0,069; 0,133] 0,4989

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC = System Organ Class; TZP = tirzepatide; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus..
Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_ae_socrr_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_ae_socrr_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.4.2: Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) nach PT

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach PT
(jeglicher Schweregrad, ≥ 10 Patienten oder $\geq 10\%$ in jeglichem Behandlungsarm)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1 - 4 Behandlungsarme)

Seite 1 von 2
18:48 14APR2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Abdominal pain	0/32 (0,00)	2/34 (5,88)	5/41 (12,20)	2/122 (1,64)	0,754 [0,037; 15,319] >,9999	0,742 [0,035; 15,831] >,9999	-0,016 [-0,039; 0,006] >,9999
Decreased appetite	1/32 (3,13)	1/34 (2,94)	5/41 (12,20)	0/122 (0,00)	11,308 [0,472; 271,142] 0,2078	11,667 [0,464; 293,303] 0,2078	0,031 [-0,029; 0,092] 0,2078
Diarrhoea	2/32 (6,25)	7/34 (20,59)	10/41 (24,39)	4/122 (3,28)	1,906 [0,365; 9,947] 0,6049	1,967 [0,344; 11,250] 0,6049	0,030 [-0,060; 0,119] 0,6049
Flatulence	1/32 (3,13)	4/34 (11,76)	0/41 (0,00)	1/122 (0,82)	3,813 [0,245; 59,301] 0,3735	3,903 [0,237; 64,171] 0,3735	0,023 [-0,039; 0,085] 0,3735
Nausea	4/32 (12,50)	6/34 (17,65)	13/41 (31,71)	3/122 (2,46)	5,083 [1,198; 21,572] 0,0344	5,667 [1,200; 26,766] 0,0344	0,100 [-0,017; 0,218] 0,0344

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

Vomiting	1/32 (3,13)	4/34 (11,76)	6/41 (14,63)	2/122 (1,64)	1,906 [0,178; 20,365] 0,5054	1,935 [0,170; 22,045] 0,5054	0,015 [-0,050; 0,079] 0,5054
----------	----------------	-----------------	-----------------	-----------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term)						
Abdominal pain	3,588 [0,525; 24,543] 0,2071	3,750 [0,508; 27,664] 0,2071	0,042 [-0,040; 0,125] 0,2071	7,439 [1,500; 36,890] 0,0115	8,333 [1,551; 44,784] 0,0115	0,106 [0,003; 0,208] 0,0115

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

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach PT
(jeglicher Schweregrad, ≥ 10 Patienten oder $\geq 10\%$ in jeglichem Behandlungsarm)
über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up
aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(mITT - Safety Analysis Set - Population 1 - 4 Behandlungsarme)

Seite 2 von 2
18:48 14APR2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term)						
Decreased appetite	10,652 [0,444; 255,699] 0,2179	10,970 [0,437; 275,481] 0,2179	0,029 [-0,027; 0,086] 0,2179	32,470 [1,834; 574,724] 0,0008	36,918 [1,994; 683,516] 0,0008	0,122 [0,022; 0,222] 0,0008
Diarrhoea	6,279 [1,952; 20,196] 0,0023	7,648 [2,089; 27,998] 0,0023	0,173 [0,034; 0,313] 0,0023	7,439 [2,466; 22,443] 0,0002	9,516 [2,795; 32,399] 0,0002	0,211 [0,076; 0,346] 0,0002
Flatulence	14,353 [1,658; 124,219] 0,0082	16,133 [1,739; 149,659] 0,0082	0,109 [0,000; 0,219] 0,0082	0,984 [0,041; 23,689] >,9999	0,976 [0,039; 24,424] >,9999	-0,008 [-0,024; 0,008] >,9999
Nausea	7,176 [1,893; 27,210] 0,0037	8,500 [2,002; 36,083] 0,0037	0,152 [0,021; 0,283] 0,0037	12,894 [3,866; 43,003] <,0001	18,417 [4,914; 69,021] <,0001	0,292 [0,147; 0,438] <,0001
Vomiting	7,176 [1,372; 37,528] 0,0208	8,000 [1,399; 45,756] 0,0208	0,101 [-0,009; 0,212] 0,0208	8,927 [1,875; 42,511] 0,0035	10,286 [1,987; 53,237] 0,0035	0,130 [0,019; 0,240] 0,0035

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

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT = Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TZP = tirzepatide; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_ae_ptrr_popl.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_ae_ptrr_popl.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

Anhang 4-H.4.3: Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC (≥ 10 Patienten oder $\geq 5\%$ in jeglichem Behandlungsarm) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1 - 4 Behandlungsarme)

Seite 1 von 1
19:13 14APR2022

PDFM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Schwere Unerwünschte Ereignisse (Systemorganklasse)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Cardiac disorders	1/32 (3,13)	1/34 (2,94)	3/41 (7,32)	5/122 (4,10)	0,763 [0,092; 6,298] >,9999	0,755 [0,085; 6,699] >,9999	-0,010 [-0,080; 0,060] >,9999
Infections and infestations	1/32 (3,13)	2/34 (5,88)	2/41 (4,88)	1/122 (0,82)	3,813 [0,245; 59,301] 0,3735	3,903 [0,237; 64,171] 0,3735	0,023 [-0,039; 0,085] 0,3735

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Schwere Unerwünschte Ereignisse (Systemorganklasse)						
Cardiac disorders	0,718 [0,087; 5,938] >,9999	0,709 [0,080; 6,282] >,9999	-0,012 [-0,078; 0,055] >,9999	1,785 [0,446; 7,146] 0,4161	1,847 [0,422; 8,094] 0,4161	0,032 [-0,055; 0,119] 0,4161
Infections and infestations	7,176 [0,671; 76,783] 0,1199	7,563 [0,665; 86,062] 0,1199	0,051 [-0,030; 0,131] 0,1199	5,951 [0,554; 63,933] 0,1562	6,205 [0,548; 70,303] 0,1562	0,041 [-0,027; 0,108] 0,1562

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC = System Organ Class; TZP = tirzepatide; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus..
Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_sev_socrr_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_sev_socrr_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

Anhang 4-H.4.4: Schwere unerwünschte Ereignisse nach PT

Nicht zutreffend, da die laut Verfahrensordnung festgelegten Schwellenwerte für die Darstellung nicht erreicht wurden.

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

Anhang 4-H.4.5: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC (≥ 10 Patienten oder $\geq 5\%$ in jeglichem Behandlungsarm) inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up (mITT - Safety Analysis Set - Population 1 - 4 Behandlungsarme)

Seite 1 von 1
19:12 14APR2022
PDPM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Schwerwiegen de Unerwünschte Ereignisse (Systemorganklasse)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Cardiac disorders	2/32 (6,25)	2/34 (5,88)	3/41 (7,32)	7/122 (5,74)	1,089 [0,238; 4,993] >,9999	1,095 [0,216; 5,546] >,9999	0,005 [-0,088; 0,099] >,9999
Infections and infestations	1/32 (3,13)	3/34 (8,82)	1/41 (2,44)	4/122 (3,28)	0,953 [0,110; 8,235] >,9999	0,952 [0,103; 8,821] >,9999	-0,002 [-0,070; 0,067] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Schwerwiegen de Unerwünschte Ereignisse (Systemorganklasse)						
Cardiac disorders	1,025 [0,223; 4,710] >,9999	1,027 [0,203; 5,186] >,9999	0,001 [-0,088; 0,091] >,9999	1,275 [0,346; 4,705] 0,7132	1,297 [0,319; 5,267] 0,7132	0,016 [-0,074; 0,106] 0,7132
Infections and infestations	2,691 [0,633; 11,449] 0,1759	2,855 [0,607; 13,428] 0,1759	0,055 [-0,045; 0,156] 0,1759	0,744 [0,086; 6,467] >,9999	0,738 [0,080; 6,793] >,9999	-0,008 [-0,065; 0,048] >,9999

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC = System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..

Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_sae_socrr_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_sae_socrr_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.4.6: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT

Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach PT (≥ 10 Patienten oder $\geq 5\%$ in jeglichem Behandlungsarm) über die gesamte Studiendauer von 104 Wochen inkl. Safety Follow-up aus RCT SURPASS-4 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT - Safety Analysis Set - Population 1 - 4 Behandlungsarme)

Seite 1 von 1
19:09 14APR2022
PDDM

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 5mg	TZP 10mg	TZP 15mg	Insulin Glargine	TZP 5mg vs Insulin Glargine		
					RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)			
Acute myocardial infarction	0/32 (0,00)	2/34 (5,88)	1/41 (2,44)	2/122 (1,64)	0,754 [0,037; 15,319] >,9999	0,742 [0,035; 15,831] >,9999	-0,016 [-0,039; 0,006] >,9999

Studie Zielgröße Endpunkt	TZP 10mg vs Insulin Glargine			TZP 15mg vs Insulin Glargine		
	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a	RR [95% KI] p-Wert*a	OR [95% KI] p-Wert*a	RD [95% KI] p-Wert*a
I8F-MC-GPGM Sicherheit - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Preferred Term)						
Acute myocardial infarction	3,588 [0,525; 24,543] 0,2071	3,750 [0,508; 27,664] 0,2071	0,042 [-0,040; 0,125] 0,2071	1,488 [0,138; 15,983] >,9999	1,500 [0,132; 16,987] >,9999	0,008 [-0,044; 0,060] >,9999

Abbreviations: ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT = Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TZP = tirzepatide; vs.: versus..
Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*a - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Fisher's Exact Test. Die Berechnung von RR, OR, sowie RD und den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen erfolgte unadjustiert. Weitere Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.

*b - n/a

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_sae_ptrr_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_sae_ptrr_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Anhang 4-H.4.7: UE, die zum Behandlungsabbruch führten nach SOC und PT

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (4 Arms)

Page 1 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=32)		TZP 10mg (N=34)		TZP 15mg (N=41)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	0		0		1	(2.4)	3	(2.5)	4	(1.7)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
SEVERE	0		0		1	(2.4)	2	(1.6)	3	(1.3)
Acute myocardial infarction	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.4)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		0		0		0	
SEVERE	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.4)
Angina unstable	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide..

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (4 Arms)

Page 2 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=32)		TZP 10mg (N=34)		TZP 15mg (N=41)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SEVERE	0		0		0		0		0	
Cardiac failure congestive	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		0		0		0	
SEVERE	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
Cardiogenic shock	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		0		0		0	
SEVERE	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide..

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (4 Arms)

Page 3 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=32)		TZP 10mg (N=34)		TZP 15mg (N=41)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	0		0		3	(7.3)	0		3	(1.3)
MILD	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.4)
MODERATE	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.4)
SEVERE	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.4)
Abdominal pain	0		0		2	(4.9)	0		2	(0.9)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.4)
SEVERE	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.4)
Nausea	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.4)
MILD	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.4)
MODERATE	0		0		0		0		0	

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide..

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (4 Arms)

Page 4 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=32)		TZP 10mg (N=34)		TZP 15mg (N=41)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SEVERE	0		0		0		0		0	
Infections and infestations	1	(3.1)	0		1	(2.4)	0		2	(0.9)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	1	(3.1)	0		0		0		1	(0.4)
SEVERE	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.4)
COVID-19 pneumonia	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.4)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		0		0		0	
SEVERE	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.4)
Cellulitis	1	(3.1)	0		0		0		1	(0.4)
MILD	0		0		0		0		0	

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide..

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (4 Arms)

Page 5 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=32)		TZP 10mg (N=34)		TZP 15mg (N=41)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
MODERATE	1	(3.1)	0		0		0		1	(0.4)
SEVERE	0		0		0		0		0	
Investigations	0		1	(2.9)	0		0		1	(0.4)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		0		0		0	
SEVERE	0		1	(2.9)	0		0		1	(0.4)
Weight decreased	0		1	(2.9)	0		0		1	(0.4)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		0		0		0	

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide..

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (4 Arms)

Page 6 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=32)		TZP 10mg (N=34)		TZP 15mg (N=41)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SEVERE	0		1	(2.9)	0		0		1	(0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0		0		0		3	(2.5)	3	(1.3)
MILD	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
MODERATE	0		0		0		0		0	
SEVERE	0		0		0		2	(1.6)	2	(0.9)
Invasive ductal breast carcinoma	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		0		0		0	
SEVERE	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide..

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t4_gba_dae_list_popl.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_dae_list_popl.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (4 Arms)

Page 7 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=32)		TZP 10mg (N=34)		TZP 15mg (N=41)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Laryngeal squamous cell carcinoma	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
MODERATE	0		0		0		0		0	
SEVERE	0		0		0		0		0	
Lung adenocarcinoma	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		0		0		0	
SEVERE	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide..

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tf1/t4_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared

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

Summary of AEs Leading to Discontinuation of Study Drug from baseline to follow-up visit
 MedDRA Preferred Term by Decreasing Frequency within System Organ Class
 Modified Intent-to-Treat - Safety Analysis Set (Population 1)
 I8F-MC-GPGM (4 Arms)

Page 8 of 8
 4:41 13FEB2023
 PDPM

System Organ Class Preferred Term	TZP 5mg (N=32)		TZP 10mg (N=34)		TZP 15mg (N=41)		Insulin Glargine (N=122)		Total (N=229)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		0		0		0	
SEVERE	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
Pulmonary embolism	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)
MILD	0		0		0		0		0	
MODERATE	0		0		0		0		0	
SEVERE	0		0		0		1	(0.8)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria;
 MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; TZP = tirzepatide..

MedDRA Version 23.1

Program Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/programs/stat/tfl/t4_gba_dae_list_pop1.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/output/shared/t4_gba_dae_list_pop1.rtf

Data Set Location: /lillyce/prd/ly3298176/hta_t2d/surpass4_amnog/data/analysis/shared